

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSES ASYMÉTRIQUES DU SQUELETTE DES KAURANES ET  
D'ALCALOÏDES DE LA FAMILLE DES *STRYCHNOS*

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN CHIMIE

PAR  
GAËTAN MAERTENS

NOVEMBRE 2016

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.07-2011). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*Dans quelques décennies, nous ne serons plus,  
mais nos atomes existeront toujours,  
poursuivant ailleurs l'élaboration du monde.*

Hubert Reeves  
Dans « Patience dans l'azur »

## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord, et bien évidemment, remercier le Professeur Sylvain Canesi de m'avoir accueilli dans son laboratoire aussi bien lors de mes premiers stages en recherche ainsi que pour mon doctorat. Grâce à lui, j'ai pu rapidement développer un intérêt important vis-à-vis de la synthèse totale de produits naturels. Je le remercie de m'avoir donné la chance de travailler sur des projets aussi ambitieux, intéressants et variés. Ses conseils, tant au niveau théorique que technique, ont toujours été d'une grande utilité dans l'avancement des travaux. Je tâcherai de ne pas les oublier dans le futur. Par ailleurs, il a su me guider et m'encourager tout au long de ces trois années et demie, et notamment dans les moments assez difficiles où les bons résultats se faisaient rares et les échecs plus fréquents.

J'aimerais également remercier mes collègues, anciens ou actuels, du laboratoire et du département de chimie en général, avec qui j'ai pu travailler sur différents projets et échanger des connaissances et compétences. Je remercie particulièrement Marc-André Beaulieu, David Goyard, Basile Commarieu et Antoine Douchez pour tous les bons moments passés avec eux tant à l'UQAM que lors de différents événements externes.

Je remercie ensuite les professeurs du département de chimie de l'UQAM, et plus particulièrement le Pr. Daniel Chapdelaine et le Pr. René Roy, qui ont pris le temps d'évaluer mes différentes productions et communications orales réalisées dans le cadre de l'examen doctoral, du séminaire et de la proposition de recherche, et qui ont également su m'encourager à poursuivre et persévérer dans la recherche en chimie organique. En outre, je remercie le Pr. Livain Breau, actuel directeur de département,



ainsi que le Pr. Huu Van Tra, directeur du programme de doctorat, pour leur soutien et leur aide au cours de ce doctorat.

Un grand merci également aux membres du secrétariat de département, à savoir Sonia Lachance, Mathieu Desrosiers, Mathieu Maurin Soucy, qui ont pu m'aider dans les différentes affaires administratives et la gestion de mon dossier et répondre à mes interrogations quand je les sollicitais. De plus, je remercie les techniciennes de laboratoire, et plus particulièrement Marie-Claude Giguère, avec qui j'ai passé du temps et travaillé dans les laboratoires d'enseignement. Merci aussi au personnel du magasin, ce fût toujours un plaisir de descendre vous voir pour acheter des fournitures et produits. J'exprime en outre mes remerciements à Alexandre Arnold pour ses conseils en RMN ainsi qu'à Leanne Ohlund pour les analyses SMHR.

Finalement, je souhaite transmettre mes remerciements aux membres de ma famille, qui ont su m'appuyer et m'encourager dans la réalisation de mes projets professionnels, même si ceux-là impliquaient un départ outre-Atlantique. Je vous remercie également pour votre soutien financier, notamment à mon arrivée, ce qui m'a permis de débiter mon doctorat dans les meilleures conditions. Je remercie également ma compagne, Rébecca Bérard-Salamin, avec qui je partage ma vie depuis un an et demi et qui, également, a su m'encourager et me motiver dans l'accomplissement de mes projets, qui a su m'écouter et me remonter le moral quand je me plaignais des problèmes que je pouvais rencontrer au laboratoire.

Encore une fois, merci à vous tous. Grâce à vous, je ressors grandi de cette expérience, et me sens mieux préparé à la poursuite de mon parcours professionnel.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES .....	xii
RÉSUMÉ .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
CHAPITRE I	
INTRODUCTION .....	1
1.1 L'iode hypervalent : Généralités .....	3
1.1.1 Structure des $\lambda^3$ -iodanes <sup>[8]</sup> .....	5
1.1.2 Réactivités <sup>[8]</sup> .....	6
1.2 Utilisation des $\lambda^3$ -iodanes en synthèse organique .....	9
1.3 <i>Umpolung</i> aromatique et oxydation de phénols .....	11
1.3.1 <i>Umpolung</i> classique .....	11
1.3.2 <i>Umpolung</i> aromatique .....	13
1.3.3 Oxydation des phénols à l'iode hypervalent .....	14
1.3.4 Le potentiel synthétique des diénones .....	18
1.4 Déaromatisation de phénols et synthèse totale .....	19
CHAPITRE II	
POLYCYCLISATIONS-PINACOL OXYDANTES : SYNTHÈSE DU SQUELETTE PRINCIPAL DES KAURANES ET AVANCEMENT SUR LA SYNTHÈSE DU 3-OXO-KAURAN-17-OL.....	
2.1 Introduction sur les réactions de Prins-pinacol et polycyclisations oxydantes ..	23
2.1.1 Réaction de Prins.....	23
2.1.2 Réarrangement pinacolique .....	24
2.1.3 Oxydation de phénols et réarrangements de type Prins-pinacol .....	24
2.1.4 Oxydation de phénols et polycyclisations .....	26

2.2	La famille des Kauranes .....	27
2.3	Synthèse du squelette des Kauranes par polycyclisation-pinacol oxydante <sup>[32]</sup> .....	28
2.3.1	Détail de la stratégie : polycyclisation-pinacol oxydante.....	28
2.3.2	Analyse rétrosynthétique du précurseur de cyclisation <b>80</b> .....	30
2.3.3	Développement de la synthèse du précurseur <b>80</b> .....	31
2.4	Vers la synthèse du 3-oxo-kauran-17-ol.....	34
2.4.1	Analyse rétrosynthétique du 3-oxo-kauran-17-ol.....	34
2.4.2	Développement de la synthèse .....	35
2.5	Conclusion et travaux futurs.....	40
CHAPITRE III		
SYNTHÈSE DE L'ISOSTRYCHNINE .....		42
3.1	Strychnine et Isostrychnine : Introduction.....	42
3.1.1	Généralités sur la Strychnine et l'Isostrychnine.....	42
3.1.2	Synthèses de la Strychnine : Deux stratégies principales .....	43
3.2	Nouvelle synthèse de l'Isostrychnine .....	45
3.2.1	Analyse rétrosynthétique .....	45
3.2.2	Développement de la synthèse .....	46
3.3	Conclusion.....	50
CHAPITRE IV		
SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA (-)-STRYCHNOPIVOTINE .....		52
4.1	Origines du projet et généralités sur la Strychnopivotine.....	52
4.1.1	Origines du projet.....	52
4.1.2	Généralités sur la Strychnopivotine .....	54
4.2	Synthèse énantiosélective de la (-)-Strychnopivotine.....	55
4.2.1	Analyse rétrosynthétique.....	56
4.2.2	Synthèse racémique – Étude modèle.....	57
4.2.3	Mise au point d'une synthèse asymétrique .....	63
4.3	Conclusion .....	69

## ANNEXE A

PARTIE EXPÉRIMENTALE : POLYCYCLISATIONS-PINACOL OXYDANTES : SYNTHÈSE DU SQUELETTE PRINCIPAL DES KAURANES ET AVANCEMENT SUR LA SYNTHÈSE DU 3-OXO-KAURAN-17-OL .....	70
--	----

## ANNEXE B

PARTIE EXPÉRIMENTALE : NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ISOSTRYCHNINE .....	111
--	-----

## ANNEXE C

PARTIE EXPÉRIMENTALE : SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA (-)- STRYCHNOPIVOTINE .....	133
BIBLIOGRAPHIE .....	176

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
Figure 1.1	Deux exemples de synthèse incluant des cyclisations en cascade ..... 3
Figure 1.2	Exemples d'iode (VII) et (V)..... 4
Figure 1.3	Trois exemples d'iodes (III) très connus ..... 5
Figure 1.4	Structure des $\text{ArIL}_2$ ..... 5
Figure 1.5	Structure du chloro(diphenyl)- $\lambda^3$ -iodane ..... 6
Figure 1.6	Échange de ligands sur les $\text{ArIL}_2$ ..... 7
Figure 1.7	Illustration de l'élimination réductrice avec les $\lambda^3$ -iodane ..... 7
Figure 1.8	Élimination réductrice par substitution..... 8
Figure 1.9	Illustration des réarrangements après élimination réductrice ..... 8
Figure 1.10	$\alpha$ -élimination et $\beta$ -élimination..... 8
Figure 1.11	L' $\alpha$ -sulfonyloxylation avec le réactif de Koser ..... 9
Figure 1.12	$\alpha$ -acétoxylation à l'aide de DIB généré in-situ..... 9
Figure 1.13	Transformation d'un alcène en composé di-thiocyanate ..... 10
Figure 1.14	Réarrangement de type Hoffman ..... 10
Figure 1.15	Migration d'aryle par traitement au PIFA par le groupe de Wirth ..... 11
Figure 1.16	Oxydation d'un phénol à l'aide du PIFA ..... 11
Figure 1.17	L' <i>Umpolung</i> de Corey et Seebach ..... 12
Figure 1.18	Illustration de la réaction de $\text{SEAr}$ ..... 13
Figure 1.19	Illustration de l' <i>Umpolung</i> aromatique..... 13
Figure 1.20	Trois mécanismes envisagés ..... 14

Figure 1.21	Possible mécanisme de SET pour la formation du phénoxonium .....	16
Figure 1.22	Régiosélectivité avec un nucléophile externe .....	17
Figure 1.23	Attaques intramoléculaires en <i>ortho</i> ou <i>para</i> .....	17
Figure 1.24	Nucléophile sur une chaîne latérale en position <i>méta</i> .....	18
Figure 1.25	L'intérêt de la formation d'une diénone .....	19
Figure 1.26	Synthèse de la (+)-Discorhabdin A du Pr. Kita .....	20
Figure 1.27	Synthèse de la (-)-Cylindricine C du Pr. Ciufolini .....	20
Figure 1.28	Synthèse de la (-)-Fortucine du Pr. Canesi .....	21
Figure 1.29	Synthèse de l'Erysotramidine du Pr. Canesi.....	22
Figure 2.1	Réaction de Prins .....	23
Figure 2.2	Réarrangement pinacolique .....	24
Figure 2.3	Réarrangement de Prins-pinacol oxydatif.....	25
Figure 2.4	Réarrangement de Prins-pinacol oxydatif, cas des alcynes .....	25
Figure 2.5	Polycyclisation par voie oxydante .....	26
Figure 2.6	Structure de base des Kauranes .....	27
Figure 2.7	Structure du 3-oxo-kauran-17-ol .....	28
Figure 2.8	Formation du tétracycle 81 par polycyclisation-pinacol en cascade .....	29
Figure 2.9	Analyse rétrosynthétique : Squelette principal des kauranes.....	30
Figure 2.10	Synthèse de l'énone 84 .....	31
Figure 2.11	Synthèse du diène 90 .....	33
Figure 2.12	Synthèse du précurseur de cyclisation 80 .....	34
Figure 2.13	Analyse rétrosynthétique du 3-oxo-kauran-17-ol.....	35
Figure 2.14	Synthèse de l'énone 100 .....	36
Figure 2.15	Double alkylation du composé 100 .....	37
Figure 2.16	Réduction des insaturations restantes .....	37
Figure 2.17	Alkylation du 3-oxo-kauran-17-ol .....	38

Figure 2.18	Superposition de spectres RMN .....	38
Figure 2.19	Superposition de spectres RMN – Agrandissement .....	39
Figure 2.20	Structure proposée du composé synthétique 105.....	40
Figure 2.21	Potentielle solution pour contrôler la stéréosélectivité de la réduction .	41
Figure 2.22	Hydroboration et Barton-McCombie.....	41
Figure 3.1	Représentation de la Strychnine et de l'Isostrychnine.....	42
Figure 3.2	Deux précurseurs de la Strychnine .....	44
Figure 3.3	Étapes clés des synthèses d'Overman et de Rawal.....	45
Figure 3.4	Analyse rétrosynthétique de l'Isostrychnine.....	46
Figure 3.5	Synthèse du bicycle EG de l'Isostrychnine .....	47
Figure 3.6	Essai de cyclisation stéréosélective – Méthode de You .....	48
Figure 3.7	Autres essais de cyclisation stéréosélective – Méthode de Ye .....	48
Figure 3.8	Synthèse du composé dicarbonylé 120.....	49
Figure 3.9	Double amination réductrice.....	50
Figure 3.10	Fin de synthèse de l'Isostrychnine.....	50
Figure 4.1	Une nouvelle approche diastéréosélective .....	53
Figure 4.2	Quelques exemples d'alcaloïdes pentacycliques .....	54
Figure 4.3	Structure de la Strychnopivotine.....	54
Figure 4.4	Étape clé de la synthèse de Padwa.....	55
Figure 4.5	Analyse rétrosynthétique de la Strychnopivotine .....	56
Figure 4.6	Création du cycle B de la Strychnopivotine .....	57
Figure 4.7	Premier essai de construction du cycle C .....	58
Figure 4.8	Modélisation de l'intermédiaire 150.....	59
Figure 4.9	Construction du cycle C par amination réductrice stéréosélective .....	60
Figure 4.10	Modélisation de l'iminium 153.....	60
Figure 4.11	Hydrolyse de l'auxiliaire amide-cétal.....	61

Figure 4.12 Mécanisme proposé pour l'hydrolyse de l'amide.....	62
Figure 4.13 Fin de synthèse de la (±)-Strychnopivotine .....	62
Figure 4.14 Synthèse du tétracyclique clé 141b asymétrique et ORTEP de 160.....	64
Figure 4.15 Mécanisme proposé pour la cyclisation diastéréosélective .....	65
Figure 4.16 Synthèse de l'intermédiaire avancé asymétrique 163 .....	65
Figure 4.17 Essai d'hydrolyse de l'auxiliaire chirale.....	66
Figure 4.18 Échec des conditions de l'hydrolyse de l'auxiliaire .....	66
Figure 4.19 Hydrolyse et réduction de l'hémi-cétal.....	67
Figure 4.20 Synthèse totale asymétrique de la (-)-Strychnopivotine .....	68
Figure AC.1 CD spectrum of (-)-Strychnopivotine (C = 0.0019 M in MeOH).....	150
Figure AC.2 ORTEP representation at 50% ellipsoid probability of 160. Hydrogen atoms were omitted for clarity, except on asymmetric carbon atoms..	151



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

%	Pourcentage
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
°C	Degrés Celsius
$\pi$	Pi
$\sigma$	Sigma
$\lambda$	Lambda
$\Delta$	Delta (Ici, signifie « chauffage »)
Ac	Acétyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Cat.	Catalytique
dba	Dibenzilidèneacétone
DIB	(Diacétoxyiodo)benzène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

E	Entgegen (En français : Opposé)
<i>ent</i> -	Énantiomère
Et	Éthyle
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HTIB	[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Im.	Imidazole
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MHz	Mégahertz
MOMCl	Méthyléther de chlorométhyle
N	Normal
NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle linéaire
<i>n</i> -Dec	Décyle linéaire
NMO	N-méthylmorpholine-N-oxyde
NOE	Effet Overhauser nucléaire
Ph	Phényle
PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
ppm	Partie par million

Pr.	Professeur
R	Reste (carboné ou hétéroatomique)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
(S)-BINAP	(S)-(-)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
S <sub>E</sub> Ar	Substitution électrophile aromatique
SET	Transfert d'électron célibataire (Single electron transfert)
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFE	Trifluoroéthanol
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle
TPAP	Perrhuténate de tétrapropylammonium
UV	Ultraviolet
Z	Zusammen (En français : Ensemble)

## RÉSUMÉ

Le squelette tétracyclique principal des membres de la famille des Kauranes, une catégorie de terpènes naturels très abondants, a tout d'abord été synthétisé grâce à un procédé de polycyclisation-pinacol oxydatif diastéréosélectif en cascade. Ce procédé vise à convertir un phénol hautement fonctionnalisé et comportant plusieurs centres asymétriques en un polycycle complexe et compact qui peut servir de précurseur pour la synthèse d'un produit naturel. Les efforts ont ensuite été dirigés vers la synthèse du 3-oxo-kauran-17-ol. À ce jour, un épimère *O*-méthylé de ce composé a été obtenu.

Dans un second temps, une nouvelle synthèse de l'Isostrychnine, l'isomère ouvert de la très connue Strychnine, a été mise au point. Cette voie synthétique, qui comporte neuf étapes, s'appuie avant tout sur une étape clé de déaromatisation d'un phénol à l'aide d'un réactif à base d'iode hypervalent. De plus, un procédé d'aza-Michael/éther d'énol en tandem, jusqu'alors jamais reporté, a été développé. Cette réaction, suivie d'une carbopalladation, a permis l'obtention rapide du squelette tétracyclique de l'Isostrychnine. Toutefois, malgré plusieurs essais, il s'est avéré impossible de désymétriser la diénone produit par déaromatisation du phénol.

Finalement, la première synthèse totale énantiosélective de la (-)-Strychnopivotine a été élaborée. Cette synthèse comporte 15 étapes. Comme dans le cas de l'Isostrychnine, elle emploie un procédé d'aza-Michael/éther d'énol en tandem, mais cette fois-ci rendue diastéréosélective grâce à l'introduction sur la molécule d'un lactate comme chaîne latérale, comportant un centre asymétrique dont la configuration est contrôlée. La synthèse inclue comme étapes clés une déaromatisation de phénol, une addition conjuguée d'un groupement silylé, une double amination réductrice stéréosélective ainsi qu'une carbopalladation de type Heck pour fermer le dernier cycle. Un dichroïsme circulaire ainsi que l'analyse de la structure d'un intermédiaire synthétique par rayons-X nous ont permis de confirmer la structure proposée pour le produit naturel.

Mots clés : Synthèse totale, Produits naturels, Iode hypervalent, Déaromatisation, Polycyclisation, Désymétrisation

## ABSTRACT

The main core of Kaurane family members, a widespread class of natural terpenes, was first synthesized through a diastereoselective polycyclisation-pinacol tandem process. This process is aimed to convert a functionalized phenol presenting different controlled asymmetric centers into a complex and compact polycyclic structure which could be used as a synthetic precursor of a natural compound. Efforts were subsequently directed towards the synthesis of the 3-oxo-kauran-17-ol. To date, an O-methylated epimer of the natural compound has been produced.

A new synthesis of the *Strychnos* alkaloid Isostrychnine, the natural opened isomer of the well-known Strychnine, was developed. This synthetic pathway, which contains 9 steps, was above all, based on a dearomatization of a phenol mediated by a hypervalent iodine reagent. Moreover, the synthesis includes an unprecedented aza-Michael-enol-ether tandem cascade cyclization. This transformation, followed by a Heck-type carbopalladation, allowed us to quickly and efficiently produce the main tetracyclic skeleton of the target. However, despite several attempts to desymmetrize the dienone, we were unable to produce an enantio- or diastereoenriched tetracyclic core.

Finally, the first enantioselective total synthesis of the *Strychnos* alkaloid Strychnopivotine was achieved in 15 steps. As for the synthesis of Isostrychnine, the strategy was based on an aza-Michael-enol-ether cascade cyclization. However, this time, the desymmetrization was done in a diastereoselective fashion, thanks to the use of a lactic acid derived lateral chain which acted as a removable chiral auxiliary. The key steps involve a phenol dearomatization, a stereoselective 1,4-Si-addition, a stereoselective double reductive amination as well as two Heck-type. Circular dichroism and X-ray crystal structure analyses allowed us to confirm the absolute configuration of the natural compound.

**Keywords:** Total synthesis, Natural products, Hypervalent iodine, Dearomatization, Desymmetrization, Polycyclization

## CHAPITRE I

### INTRODUCTION

L'humain, au cours de son évolution, a vite montré un intérêt vis-à-vis du potentiel thérapeutique des composés naturels. On constate par exemple qu'il y a plus de 2 000 ans, la médecine traditionnelle chinoise tirait profit de l'artémisinine (l'un des antipaludiques les plus puissants connus jusqu'à présent), produite par l'Armoise annuelle (*Artemisia annua*).<sup>[1]</sup> La nature se révèle donc être une source importante et diversifiée de molécules biologiquement actives. Ceci est dû au fait qu'au cours de leur évolution, les plantes et autres organismes vivants, terrestres ou marins, ont dû développer des défenses pour se protéger des agressions extérieures propres à leur milieu et survivre en conditions hostiles.

On estime qu'entre 1940 et 2010, près de 47% et 48.6% des principes actifs utilisés respectivement pour le traitement des infections (virus, bactéries, parasites et champignons) et des cancers sont d'origines naturelles ou inspirés de molécules naturelles.<sup>[1b,2]</sup> La nature continue donc d'influencer les chimistes pour le développement de nouveaux médicaments. Toutefois, la biodisponibilité des substances d'intérêt étant limitée, il n'est pas envisageable de détruire toute une faune ou une flore pour seulement quelques grammes de composés. La synthèse totale demeure donc une alternative de choix pour l'obtention de quantités raisonnables de substrats identiques aux produits extraits et la mise au point d'analogues, dont les

activités biologiques pourraient être identiques ou supérieures à celles des composés modèles.

La structure des composés naturels, et notamment des alcaloïdes et des terpènes, est souvent complexe. Ces molécules comportent généralement des noyaux polycycliques compacts incluant plusieurs centres asymétriques, qui peuvent être contigus, ainsi qu'un ou plusieurs carbones quaternaires. Les défis synthétiques que représente la synthèse de tels squelettes poussent donc les chimistes à développer de nouvelles méthodologies et tracer de nouvelles stratégies de synthèse. La strychnine est un des exemples qui reflètent le mieux l'intérêt de la communauté scientifique à reproduire des molécules complexes et les leçons qui peuvent être tirées de tels projets, contribuant ainsi à l'avancement des connaissances.<sup>[3]</sup>

Un des enjeux en synthèse est donc de créer rapidement et efficacement ces structures polycycliques tout en contrôlant l'asymétrie. Les réactions de cyclisations en cascade, souvent cationiques mais pouvant parfois être effectuées de façon radicalaire ou anionique, apparaissent donc comme des réactions de choix pour la formation de ces motifs. Leur utilité en synthèse a pu être démontrée à de nombreuses reprises, comme par exemple lors de la synthèse de la (+)-Vincadifformine effectuée par le groupe de Pandey en 2011<sup>[4]</sup> ou de la (+)- $\alpha$ -Onocerine par le groupe de Corey en 2002<sup>[5]</sup>,  
**Figure 1.1.**



Par ailleurs, toujours dans le but d'obtenir la synthèse la plus courte et la plus efficace possible, le chimiste doit disposer de méthodes qui permettent de transformer rapidement de simples substrats en molécules plus fonctionnalisées et plus réactives. Parmi les nombreuses méthodologies qui ont été développées jusqu'à ce jour, on retrouve celles qui sont basées sur la déaromatization de noyaux aromatiques par des réactifs à base d'iode hypervalent.

## 1.1 L'iode hypervalent : Généralités

On nomme hypervalents les éléments des groupes 15 à 18 dont la couche de valence comporte plus de 8 électrons, et donc pour lesquels la règle de l'octet n'est pas respectée. Ce concept a été introduit pour la première fois par Jeremy I. Musher en 1969.<sup>[6]</sup> L'iode, appartenant au groupe 17 (communément appelé groupe des halogènes), est généralement retrouvé sous un état d'oxydation -1. On pensera notamment aux sels iodés tels que NaI. Toutefois, l'iode peut adopter des degrés

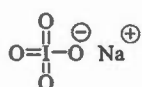


d'oxydation plus élevés, à savoir +1 (une liaison carbone-iode) mais également +3, +5 et +7. Dans ces trois derniers cas, on parlera d'iode hypervalent.

Le premier réactif à base d'iode hypervalent, à savoir le (dichloro-iodo)benzène, a été élaboré par Conrad Willgerodt en 1886.<sup>[7]</sup> De nos jours, la chimie de l'iode hypervalent continue de susciter un intérêt important chez les scientifiques. En effet, dans de nombreux cas, ces composés permettent de remplacer certains métaux lourds toxiques et onéreux tels que le plomb, le mercure ou encore le thallium. Ils sont donc considérés comme des réactifs verts, les sous-produits étant souvent bénins pour l'environnement.

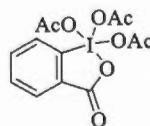
Les réactifs à base d'iode hypervalent les plus connus à ce jour sont certainement le periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) (**Figure 1.2, a.**), un iode de degré d'oxydation +7 utilisé pour réaliser des coupures oxydantes de diols vicinaux, et le periodinane de Dess-Martin ainsi que l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX), (**Figure 1.2, b.**), deux iodes de degré d'oxydation +5 souvent utilisés pour les oxydations d'alcools primaires et secondaires en aldéhydes et cétones respectivement.

a. Un exemple d'iode (VII)

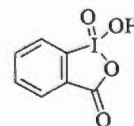


Periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ )

b. Periodinane de Dess-Martin et IBX



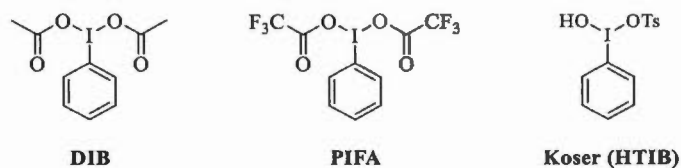
Periodinane de Dess-Martin



IBX

**Figure 1.2** Exemples d'iode (VII) et (V)

Concernant les iodes hypervalents de degré d'oxydation +3, le (diacétoxyiodo)benzène (DIB, le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (PIFA) et le réactif de Koser (Hydroxy(tosyloxy)iodobenzène ou HTIB) sont probablement les plus connus, **Figure 1.3**. Ce sont deux aryle- $\lambda^3$ -iodanes, selon la nomenclature IUPAC.

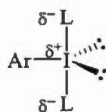


**Figure 1.3** Trois exemples d'iodes (III) très connus

Avant de s'intéresser aux différentes transformations dans lesquelles les  $\lambda^3$ -iodanes peuvent être impliqués, il est nécessaire de connaître leurs structures et de comprendre leurs réactivités.

#### 1.1.1 Structure des $\lambda^3$ -iodanes<sup>[8]</sup>

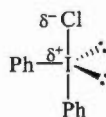
On distingue deux classes d' $\lambda^3$ -iodanes. La première comprend les composés dont l'iode est entouré d'un ligand carboné, souvent un cycle aromatique comme un benzène, et deux ligands hétéroatomiques, comme des groupements acétoxy dans le cas du DIB, **Figure 1.3**. On nommera ces composés  $\text{ArIL}_2$ , où Ar et L représentent respectivement l'aromatique porté par l'iode et les ligands hétéroatomiques. Ces  $\text{ArIL}_2$  présentent une structure bipyramidale trigonale, **Figure 1.4**. On constate également que le groupement carboné Ar ainsi que les paires d'électrons libre sont placés en positions équatoriales, alors que les groupements ligands L sont pour leur part placés en positions apicales, certainement dans le but de minimiser les répulsions électroniques. L'iode est pour sa part placé au centre de la bipyramide.



**Figure 1.4** Structure des  $\text{ArIL}_2$

La seconde catégorie englobe les iodes hypervalents étant entourés de deux groupements carbonés et d'un ligand hétéroatomique. Un des ligands carbonés est

généralement un groupement aromatique, tel un benzène. Le second groupement peut également être un aromatique, mais peut aussi être un alkyle, un alcényle ou un alcynyle. Selon la nomenclature évoquée plus haut, on appellera ces composés ArRIL ou Ar<sub>2</sub>IL selon le type de groupements carbonés liés à l'iode. La structure de ces composés est proche des ArIL<sub>2</sub>. Par exemple, dans le cas du chloro(diphenyl)-λ<sup>3</sup>-iodane, un des aromatiques et les deux doublets électroniques sont placés en positions équatoriales alors que le second aromatique et le ligand sont placés en positions apicales, **Figure 1.5**.

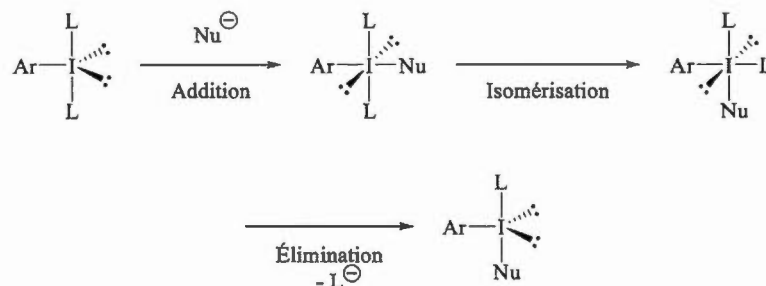


**Figure 1.5** Structure du chloro(diphenyl)-λ<sup>3</sup>-iodane

### 1.1.2 Réactivités<sup>[8]</sup>

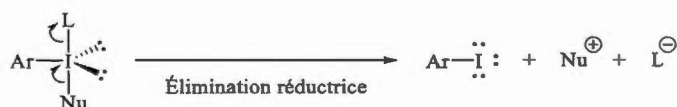
Les ArIL<sub>2</sub> et les ArRIL sont d'excellents électrophiles. Toutefois, les processus dans lesquels ils peuvent être impliqués sont différents. En effet, on utilisera de façon générale un Ar<sub>2</sub>IL comme agent d'oxydation alors que les ArRIL seront utilisés pour transférer un groupement carboné sur la molécule avec laquelle ils réagissent. Dans cette partie, seule la réactivité des ArIL<sub>2</sub> sera étudiée.

La première particularité des ArIL<sub>2</sub> concerne les ligands hétéroatomiques L. En effet, ces derniers sont facilement échangeables par un mécanisme dit d'addition-élimination, **Figure 1.6**. L'échange peut se faire avec un nucléophile oxygéné (une molécule de méthanol, par exemple) ou un nucléophile azoté (une pyridine, un phthalimide). Les nucléophiles carbonés, comme les carbanions ou les doubles liaisons riches en électrons, peuvent également déplacer un des ligands de l'iode. Il est important de noter que l'échange se fait sans variation du degré d'oxydation de l'iode.



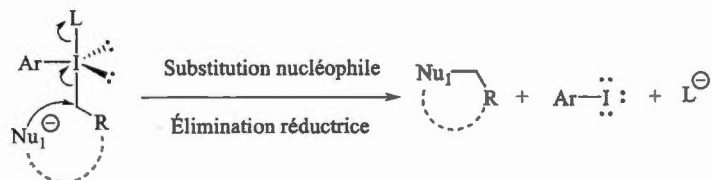
**Figure 1.6** Échange de ligands sur les  $\text{ArIL}_2$

La seconde particularité des  $\text{ArIL}_2$  concerne cette fois l'atome d'iode lui-même. Ce dernier, de degré d'oxydation +3, a très facilement tendance à revenir à la monovalence, donc dans un état d'oxydation +1, plus stable, **Figure 1.7**. On le catégorise souvent comme « hypernucléophile ». Cette transformation est communément appelée *élimination réductrice*, et se traduit par une réduction de l'iode par récupération d'un doublet d'électrons (la liaison Nu-I dans la **Figure 1.7**) et l'expulsion d'un ligand hétéroatomique. Il en résulte donc l'apparition d'une charge positive sur l'espèce qui portait l'iode. On notera que l'élimination réductrice peut avoir aussi bien sur un reste carboné que sur un reste azoté ou oxygéné.



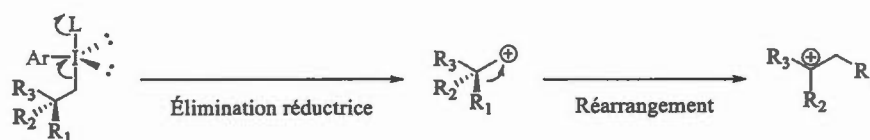
**Figure 1.7** Illustration de l'élimination réductrice avec les  $\lambda^3$ -iodane

Si l'iode est porté par un reste carboné, plusieurs transformations peuvent avoir lieu, selon l'environnement dans lequel l'espèce se trouve. D'une part, l'élimination réductrice peut être provoquée par l'attaque d'un nucléophile (ici  $\text{Nu}_1$ ), ce dernier pouvant être interne ou externe à la molécule et carboné ou hétéroatomique, **Figure 1.8**.



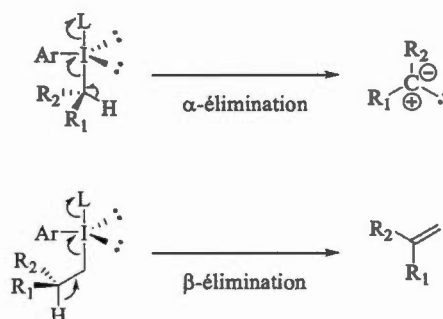
**Figure 1.8** Élimination réductrice par substitution

De plus, la formation d'une espèce cationique due à l'élimination réductrice peut engendrer des réarrangements, **Figure 1.9**.



**Figure 1.9** Illustration des réarrangements après élimination réductrice

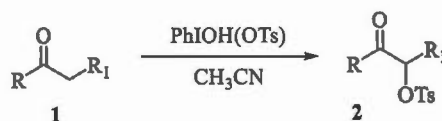
Enfin, la présence d'hydrogènes soit en  $\alpha$  ou en  $\beta$  de l'iode peut se traduire soit par une  $\alpha$ -élimination, conduisant à une espèce carbénique, ou une  $\beta$ -élimination, produisant ainsi une insaturation, **Figure 1.10**.



**Figure 1.10**  $\alpha$ -élimination et  $\beta$ -élimination

## 1.2 Utilisation des $\lambda^3$ -iodanes en synthèse organique

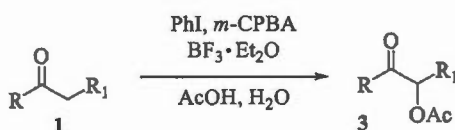
Parmi les utilisations les plus importantes des  $\lambda^3$ -iodanes en synthèse organique, on retrouve tout d'abord la fonctionnalisation des positions  $\alpha$  de carbonyles.<sup>[9]</sup> Par exemple, l'utilisation du réactif de Koser permet l' $\alpha$ -sulfonyloxylation de composés carbonylés, **Figure 1.11**.



11 exemples  
 Rendements : 40 - 100 %  
 R = Alkyle, Aryle  
 R<sub>1</sub> = Alkyle, Aryle, CO<sub>2</sub>Et

**Figure 1.11** L' $\alpha$ -sulfonyloxylation avec le réactif de Koser

Il est également possible d'introduire un groupement acétoxy en position  $\alpha$  d'un carbonyle, comme le prouvent les travaux reportés par le professeur Ochiai en 2005.<sup>[10]</sup> Dans cet exemple, le DIB est généré in-situ par réaction entre du iodobenzène et du *m*-CPBA en présence d'acide acétique.

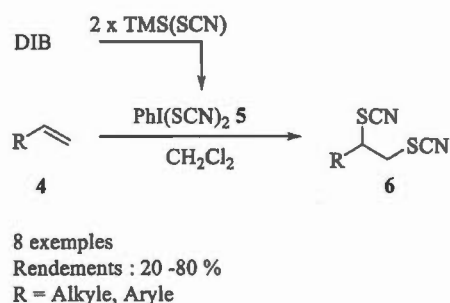


15 exemples  
 Rendements : 43 - 63 %  
 R = Alkyle, Aryle  
 R<sub>1</sub> = Alkyle, CO<sub>2</sub>Et

**Figure 1.12**  $\alpha$ -acétoxylation à l'aide de DIB généré in-situ

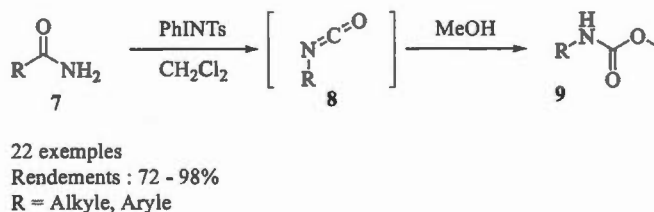
En outre, les  $\lambda^3$ -iodanes peuvent être utilisés pour fonctionnaliser des insaturations. Par exemple, si du DIB est mis à réagir avec deux équivalents de TMS(SCN), on

génèrera in-situ l'espèce **5** qui pourra ensuite réagir avec un alcène **4**, conduisant ainsi à la formation du produit **6**, **Figure 1.13**.<sup>[11]</sup>

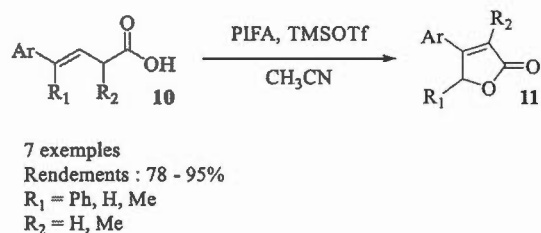


**Figure 1.13** Transformation d'un alcène en composé di-thiocyanate

Les  $\lambda^3$ -iodanes sont aussi d'excellents promoteurs de réarrangements, comme en témoignent les travaux réalisés par les groupes de Zhdankin<sup>[12]</sup> et de Wirth<sup>[13]</sup>, **Figures 1.14** et **1.15**. Le chapitre « Rearrangement Induced by Hypervalent Iodine », rédigé par notre groupe et paru en 2015 dans la série de livres « Topics in Current Chemistry », expose de façon plus exhaustive les récents avancements concernant ces réarrangements.<sup>[14]</sup>

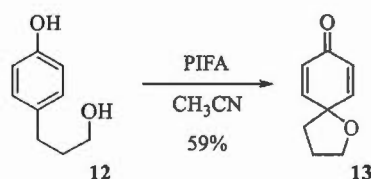


**Figure 1.14** Réarrangement de type Hoffman



**Figure 1.15** Migration d'aryle par traitement au PIFA par le groupe de Wirth

Finalement, le Pr. Kita a démontré en 1987 qu'il était possible de transformer le phénol **12** en diénone bicyclique **13** par traitement au PIFA dans l'héxafluoroisopropanol (HFIP), **Figure 1.16**.



**Figure 1.16** Oxydation d'un phénol à l'aide du PIFA

Ce type de transformation, qui sera détaillé plus en détail dans la suite de cette introduction, servira de ligne directrice aux travaux décrits dans le présent manuscrit.

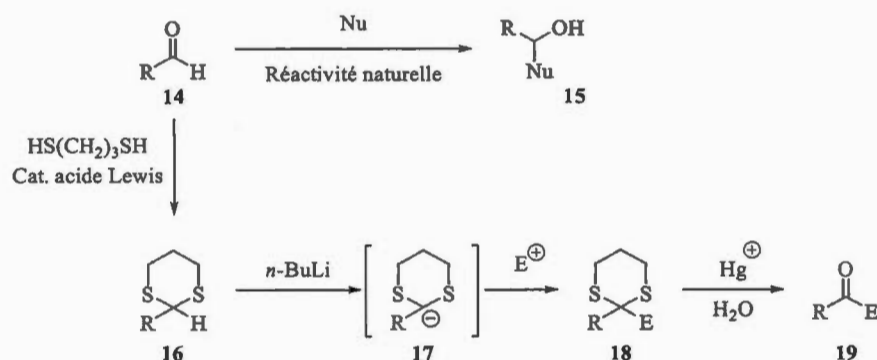
### 1.3 *Umpolung* aromatique et oxydation de phénols

#### 1.3.1 *Umpolung* classique

Le terme *Umpolung* est tiré de la langue allemande. Il signifie « inversion de polarité » en chimie organique. Autrement dit, il s'agit de transformer une espèce plutôt nucléophile en électrophile, ou une espèce plutôt électrophile en nucléophile. L'inversion de polarité d'un aldéhyde illustre parfaitement le concept de l'*Umpolung* classique. En effet, la polarisation de ce dernier est telle que naturellement, la densité électronique est plus forte sur l'oxygène que sur le carbone, du fait du caractère électroattracteur de l'oxygène. Le carbone de l'aldéhyde est donc plutôt électrophile,



**Figure 1.17.** Les professeurs Corey et Seebach ont toutefois démontré en 1975<sup>[15]</sup> que si un aldéhyde **14** est transformé en dithiane **16** et que ce dernier est placé en conditions basiques fortes, il est possible de générer un anion **17** qui pourra maintenant réagir avec un électrophile pour générer l'intermédiaire **18** qui après déprotection, conduira à la cétone **19**, **Figure 1.17**.



**Figure 1.17** L'Umpolung de Corey et Seebach

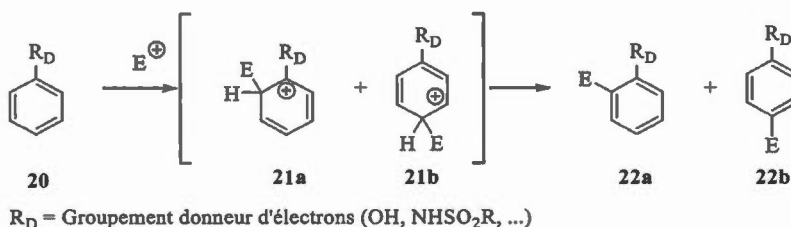
D'autres transformations, comme la réaction de Stetter<sup>[16]</sup>, la condensation benzoïne<sup>[17]</sup> ou un traitement avec le réactif de Kagan ( $\text{SmI}_2$ )<sup>[18]</sup>, permettent d'inverser la polarité des aldéhydes.

Un autre exemple d'inversion de polarité classique concerne les réactifs de Grignard. En effet, une liaison C-X (Avec X = iode, brome, chlore) est naturellement polarisée de telle façon que la densité électronique est plus élevée sur l'halogène, encore une fois du fait de la plus grande électronégativité de l'halogène par rapport au carbone. Toutefois, si on insère un métal dans cette liaison, la polarité se trouve inversée. On a donc un carbone nucléophile.

Ce concept d'Umpolung classique peut être appliqué à la chimie des composés aromatiques. On parlera alors d'Umpolung aromatique.

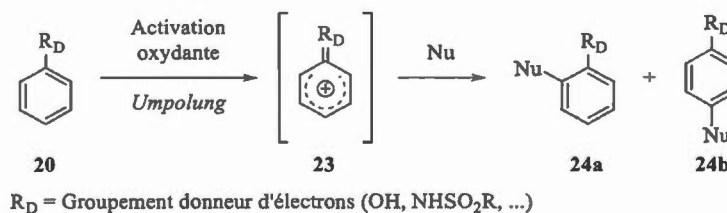
### 1.3.2 *Umpolung* aromatique

Avant de s'intéresser à l'*Umpolung* aromatique, il est nécessaire de considérer la réaction de  $S_EAr$ , illustrée par la réaction de Friedel-Crafts. Dans cette transformation, un aromatique riche en électrons **20** réagit avec un électrophile en position *ortho* ou *para* du groupement électro-donneur, générant ainsi l'un des intermédiaires de Wheland **21**, **Figure 1.18**. Ces derniers, après réaromatisation, conduisent à l'un des aromatiques substitués **22a** ou **22b**. Pour des raisons stériques, l'attaque en position *para* est généralement favorisée, et le produit **22b** est donc souvent majoritaire.



**Figure 1.18** Illustration de la réaction de  $S_EAr$

Cependant, une activation oxydante appliquée sur le même composé aromatique **20** permet de former l'espèce hautement électrophile **23**, qui peut maintenant réagir avec un nucléophile pour donner l'un des aromatiques substitués **24a** ou **24b**, **Figure 1.19**. On a donc inversé la polarité naturelle de l'aromatique, d'où la notion d'*Umpolung* aromatique.



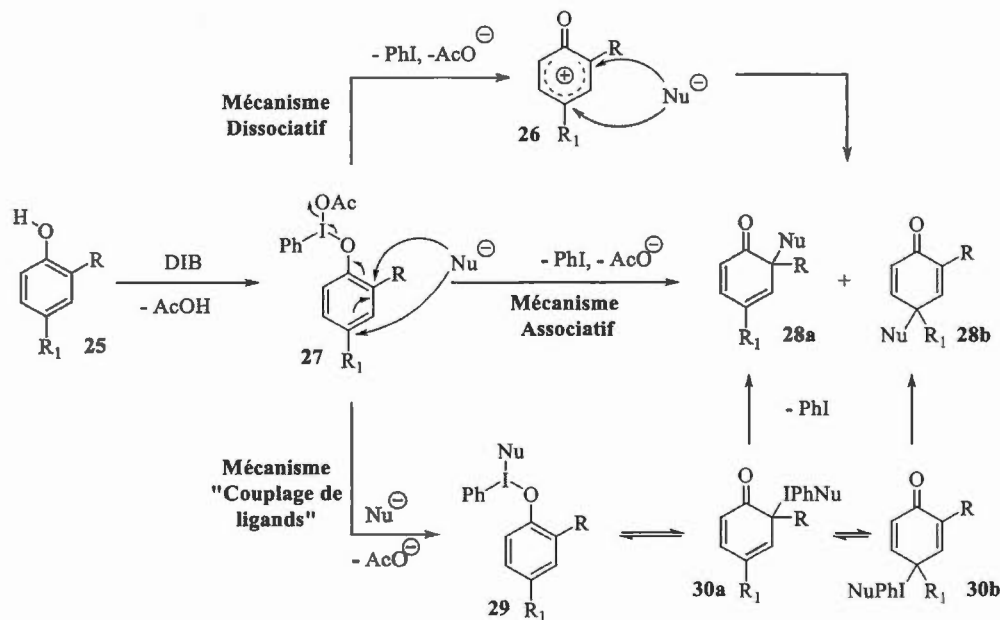
**Figure 1.19** Illustration de l'*Umpolung* aromatique

### 1.3.3 Oxydation des phénols à l'iode hypervalent

Si l'activation des phénols était habituellement réalisée à l'aide de réactifs à base de métaux lourds comme le thallium(III), les  $\lambda^3$ -iodanes, et notamment le DIB et le PIFA, sont vite devenus des réactifs de choix pour effectuer ces transformations.

#### 1.3.3.1 Aspect mécanistique

Le mécanisme exact des activations oxydantes n'est pas encore connu. Le Pr. Quideau<sup>[19]</sup> résume toutefois trois théories pouvant expliquer ces transformations, **Figure 1.20** (le DIB est ici utilisé pour l'illustration).

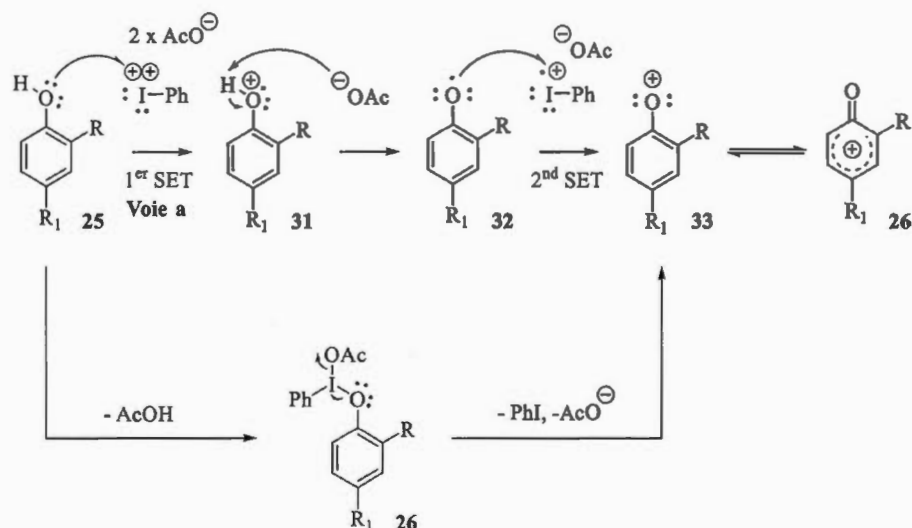


**Figure 1.20** Trois mécanismes envisagés

Les trois mécanismes débutent par un échange de ligand sur l'iode : le phénol vient remplacer un groupement acétate, libérant ainsi l'espèce **27** ainsi que de l'acide acétique. Le mécanisme dissociatif implique qu'une élimination réductrice spontanée, autrement dit sans l'intervention du nucléophile ou d'une autre espèce externe, ait

lieu, générant ainsi une charge positive sur l'oxygène. Cette dernière sera délocalisée dans le cycle, soit en position *ortho* ou en position *para*. On appellera cette espèce un « phénoxonium » ou « phénoxénium », numéroté **26** dans la **Figure 1.20**. L'attaque du nucléophile conduira finalement à l'une des deux diénones **28a** ou **28b**. Le mécanisme associatif, pour sa part, n'inclue pas la formation du phénoxonium **26**. En effet, l'attaque du nucléophile en position *ortho* ou *para* se ferait de manière concertée avec l'élimination réductrice de l'iode. Finalement, le mécanisme dit de « couplage de ligands » débiterait par un second échange de ligand, conduisant ainsi à l'espèce **29**. L'iode pourrait ensuite être délocalisé en position *ortho* (**30a**) ou *para* (**30b**), et par couplage de ligand, l'iode réduit serait libéré et l'une des deux diénones **28a** ou **28b** serait produite.

Le fait que ces transformations soient effectuées dans des solvants polaires protiques peu nucléophiles tels que l'héxafluoro-isopropanol (HFIP) ou le trifluoro-éthanol (TFE), comme reporté dans les travaux du Pr. Kita<sup>[20]</sup>, appuierait la théorie du mécanisme dissociatif. En effet, dans ces conditions, les espèces chargées comme le phénoxonium pourraient être stabilisées. Par ailleurs, l'iode pouvant s'apparenter à un métal, il est possible de penser que la formation du phénoxonium se fasse par oxydo-réduction (**Figure 1.21, Voie a**). En d'autres termes, l'iode, par transferts d'électrons célibataires (en anglais *single electron transfert*, ou SET), viendrait successivement prendre deux électrons à l'oxygène, formant ainsi le phénoxonium **26**. Des travaux conduits par le laboratoire du Pr. Kita<sup>[20]</sup> mettent d'ailleurs en évidence la présence de radicaux cationiques lors de l'oxydation d'anisoles para-substitués à l'aide de PIFA dans le HFIP. Ce constat a pu être fait grâce à des analyses par spectroscopie UV et résonnance de spin électronique (RSE). Ce mécanisme est proche du *Mécanisme Dissociatif* présenté dans la **Figure 1.20**, pour lequel le phénol substituerait un acétate, conduisant à **27**, et l'iode récupérerait deux électrons de l'oxygène, formant ainsi le cation **33** (**Figure 1.21, Voie b**).



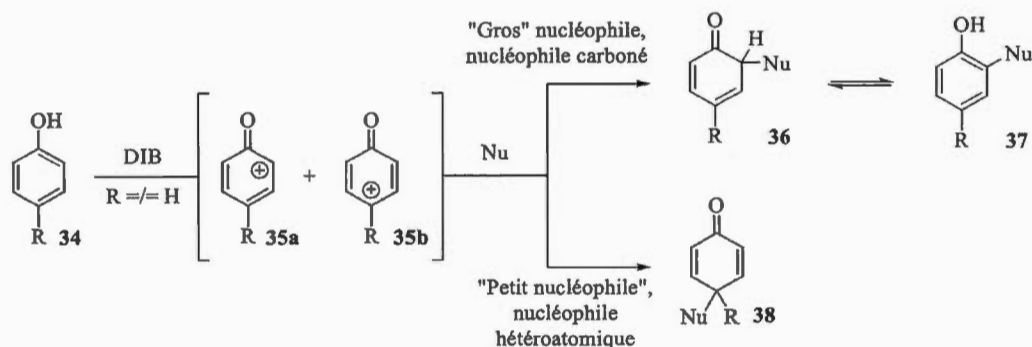
**Figure 1.21** Possible mécanisme de SET pour la formation du phénoxonium

### 1.3.3.2 Régiosélectivité des attaques

Pour expliquer la régiosélectivité des attaques nucléophiles, le mécanisme dissociatif présenté dans la partie 1.3.3.1 *Aspect mécanistique*, **Figure 1.20** sera utilisé. On distinguera également deux cas : le premier où le nucléophile impliqué dans la réaction est externe à la molécule (réaction bimoléculaire), et le second où le nucléophile est porté par la molécule (réaction intramoléculaire).

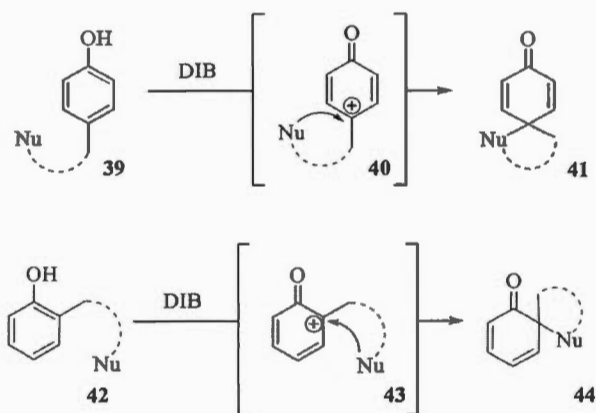
Si le nucléophile est externe, il dispose de deux sites d'attaque potentiels, **Figure 1.22**. La position *ortho* du phénol est celle qui présente le moins d'encombrement stérique mais pour laquelle le carbocation est secondaire, contrairement à la position *para*, où le carbocation est tertiaire et donc plus stable, mais où l'encombrement est plus important. La régiosélectivité de l'attaque sera donc dépendante de la nature et de la taille du nucléophile employé. De façon générale, si on travaille avec un nucléophile carboné, souvent hybridé  $sp^3$  et donc relativement encombré, l'attaque se fera en position *ortho*. On sera ainsi sous contrôle stérique, et le phénol *ortho*-substitué **37** sera obtenu après réaromatisation de la diénone **36**. Par ailleurs, si on

travaille avec un nucléophile hétéroatomique (du méthanol, par exemple), et donc peu volumineux, on préférera l'attaque en position *para*. On formera ainsi la diénone **38**.



**Figure 1.22** Régiosélectivité avec un nucléophile externe

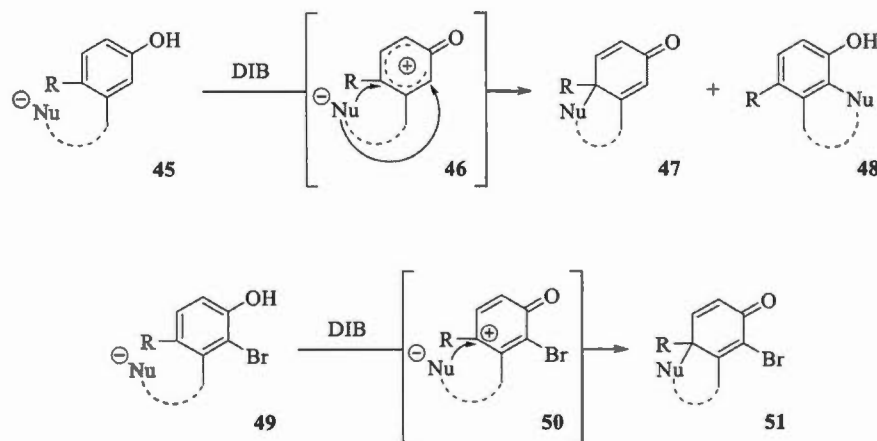
Dans le cas d'une réaction intramoléculaire, le nucléophile n'aura pas d'autres choix que d'attaquer le phénoxonium à la position sur laquelle est greffée la chaîne, si celle-ci est en position *ortho* ou *para*, **Figure 1.23**. On forme donc dans ce cas une diénone bicyclique comportant un centre spiranique.



**Figure 1.23** Attaques intramoléculaires en *ortho* ou *para*

Enfin, si la chaîne qui porte le nucléophile est positionnée en *méta* du phénol, l'attaque pourra se faire soit en position *ortho*, soit en position *para*, **Figure 1.24**.

Pour prévenir l'attaque sur une de ces positions, il est possible d'introduire un groupement qui défavorisera la formation du cation. Dans l'exemple présenté dans la **Figure 1.24**, un brome, qui est un atome électroattracteur, est positionné en position *ortho*. Ainsi, on dirigera l'attaque du nucléophile en position *para*.

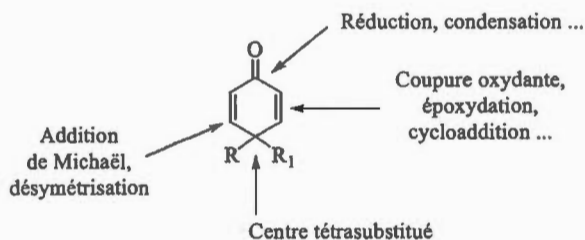


**Figure 1.24** Nucléophile sur une chaîne latérale en position *méta*

#### 1.3.4 Le potentiel synthétique des diénones

Dans les cas où une diénone est formée, on constate que les insaturations inertes du phénol ont été transformées en insaturations plus réactives puisque l'aromaticité du système a été brisée, **Figure 1.25**. En effet, on dispose maintenant d'un système doublement  $\alpha,\beta$ -insaturé que l'on peut fonctionnaliser par exemple par addition de Michaël. Il est important de noter que si l'aromatique est symétrique, la diénone est prochirale. Toutefois, différentes méthodes de désymétrisation énantiosélectives de telles diénones ont été reportées dans la littérature. Une revue rédigée par notre groupe et publiée dans le journal SYNTHESES regroupe les principaux avancements dans ce domaine<sup>[21]</sup>. Ces mêmes insaturations représentent également des précurseurs d'époxydes ou de carbonyles (ozonolyse) et peuvent jouer le rôle de diénophile dans les réactions de Diels-Alder. Le carbonyle de la diénone peut pour sa part être réduit ou mis à réagir avec certaines nucléophiles, élargissant ainsi les possibilités de

fonctionnalisation. Finalement, l'oxydation permet la formation d'un centre tétra-substitué, et même quaternaire dans le cas où le nucléophile est carboné.



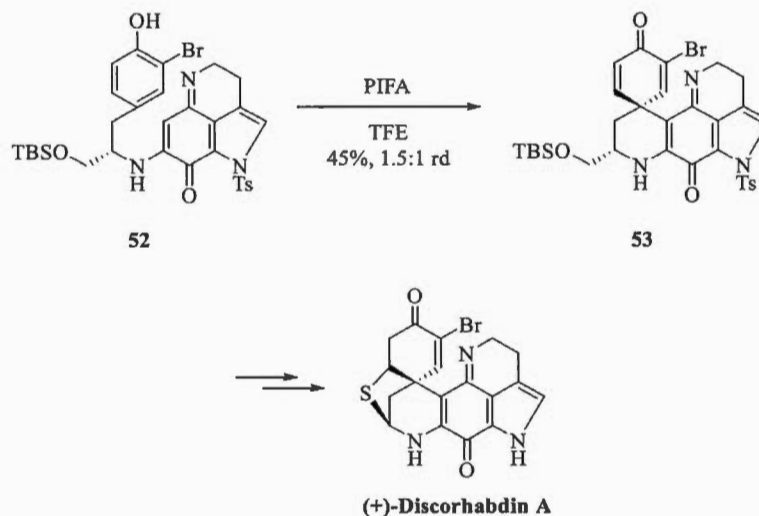
**Figure 1.25** L'intérêt de la formation d'une diénone

Les diénones représentent donc des intermédiaires clefs en synthèse organique, et notamment en synthèse totale de produits naturels.

#### 1.4 Déaromatisation de phénols et synthèse totale

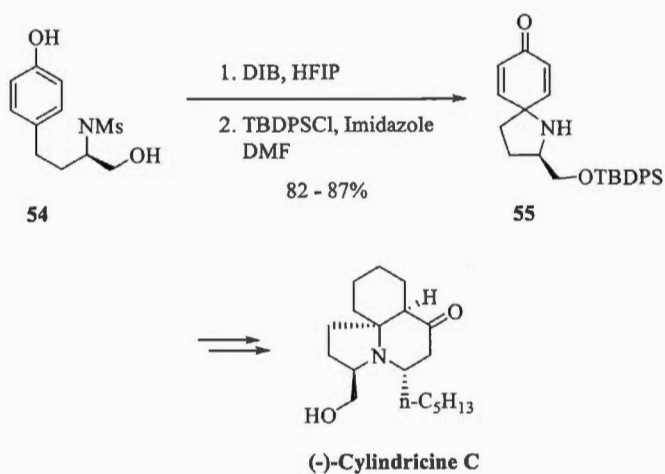
Le potentiel synthétique des diénones en synthèse totale de produits naturels a déjà été démontré à plusieurs reprises par différents groupes. Une revue rédigée par le groupe du Pr. Quideau expose certains de ces exemples.<sup>[19]</sup> Parmi ces synthèses, on retrouve notamment celle de la (+)-Discorhabdin A réalisée par le groupe du Pr. Kita en 2003, **Figure 1.26**.<sup>[22]</sup> Dans ce cas, le phénol **52** est déaromatisé à l'aide de PIFA dans le TFE, et le phénoxonium est attaqué de façon intramoléculaire par l'énamine, générant ainsi la diénone **53**, qui est un précurseur de la cible.





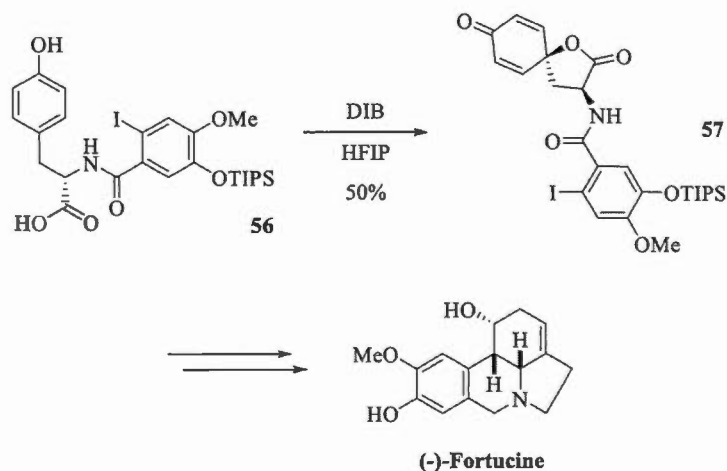
**Figure 1.26** Synthèse de la (+)-Discorhabdin A du Pr. Kita

Une déaromatisation de phénol a également été employée dans la synthèse de la (-)-Cylindricine C effectuée par le groupe du Pr. Ciufolini en 2004.<sup>[23]</sup> On forme ici un lien carbone-azote de façon intramoléculaire par réaction entre le phénol **54** et du DIB dans le HFIP, **Figure 1.27**.



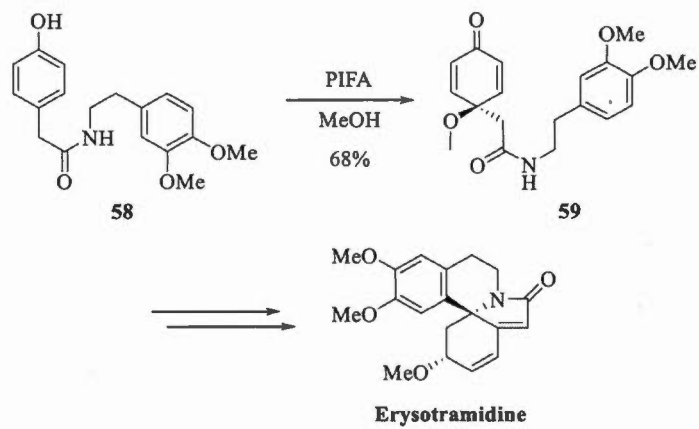
**Figure 1.27** Synthèse de la (-)-Cylindricine C du Pr. Ciufolini

Notre groupe applique le concept de l'*Umpolung* aromatique pour la synthèse de différents produits naturels. Par exemple, le traitement du phénol **56** avec du DIB dans le HFIP délivre la spirolactone **57**, **Figure 1.28**. Cette dernière a par la suite été utilisée comme intermédiaire clé de la synthèse totale de la (-)-Fortucine.<sup>[24]</sup>



**Figure 1.28** Synthèse de la (-)-Fortucine du Pr. Canesi

Une autre déaromatisation, cette fois effectuée dans le méthanol, qui joue le rôle de solvant et de nucléophile pour la transformation, a permis de convertir le phénol **58** en diénone **59**, **Figure 1.29**. Ce composé a servi d'intermédiaire dans la synthèse de l'Erysotramidine.<sup>[25]</sup>



**Figure 1.29** Synthèse de l'Erysotramidine du Pr. Canesi

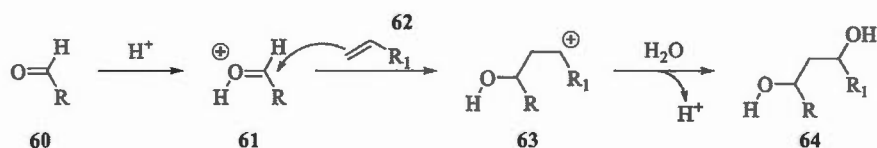
## CHAPITRE II

### POLYCYCLISATIONS-PINACOL OXYDANTES : SYNTHÈSE DU SQUELETTE PRINCIPAL DES KAURANES ET AVANCEMENT SUR LA SYNTHÈSE DU 3-OXO-KAURAN-17-OL

#### 2.1 Introduction sur les réactions de Prins-pinacol et polycyclisations oxydantes

##### 2.1.1 Réaction de Prins

La réaction de Prins, telle que découverte en 1919 par Hendrick J. Prins, consiste en l'addition d'une oléfine sur un dérivé carbonylé de type aldéhyde.<sup>[26]</sup> Une catalyse acide permet d'activer l'aldéhyde **60** sous forme d'oxonium **61**, qui pourra ensuite être attaqué par l'alcène **62**, de façon à former l'intermédiaire cationique **63**, **Figure 2.1**. Un nucléophile externe, comme une molécule d'eau, pourra finalement attaquer le cation, générant ainsi le diol **64**.

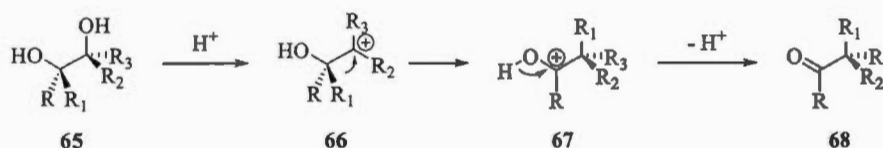


**Figure 2.1** Réaction de Prins

Il est important de noter que l'attaque de l'oléfine peut se faire de façon intramoléculaire, et que si aucun nucléophile externe n'est présent pour piéger le carbocation, des réarrangements de type pinacolique ou Wagner-Meerwein peuvent avoir lieu.

### 2.1.2 Réarrangement pinacolique

De façon générale, le réarrangement pinacolique permet la conversion d'un diol vicinal, autrement nommé pinacol, en un composé carbonylé de type cétone ou aldéhyde<sup>[27]</sup>. En milieu acide, la déshydratation du diol **65** peut avoir lieu, entraînant la formation du cation le plus stable **66**, **Figure 2.2**. La migration d'un des groupements en position  $\alpha$  permet ensuite de générer l'espèce **67**, pour lequel le cation est plus stabilisé du fait de l'interaction avec les paires d'électrons de l'oxygène. Enfin, un départ de proton conduit à la formation du composé carbonylé **68**.



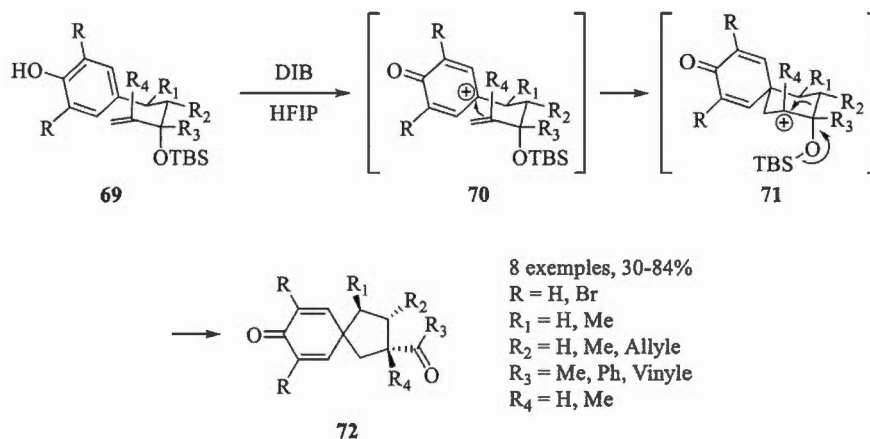
**Figure 2.2** Réarrangement pinacolique

Comme dans tous réarrangements, en système acyclique, le groupement le plus riche en électrons sera transféré d'une position à l'autre. En système cyclique, toutefois, c'est le lien anti-périplanaire au cation qui pourra migrer. De cette façon, on peut envisager de conserver ou transférer une stéréochimie.

### 2.1.3 Oxydation de phénols et réarrangements de type Prins-pinacol

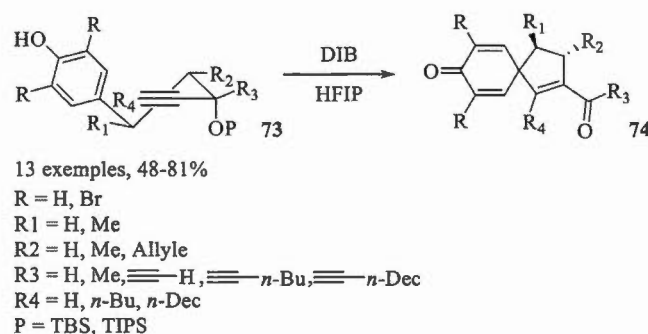
Le phénoxonium généré par action d'un iode hypervalent sur un phénol (voir Introduction, 1.3.3 Oxydation des phénols à l'iode hypervalent), est un excellent initiateur de réarrangements. Des travaux réalisés en 2011 au sein du laboratoire ont prouvé qu'un phénol **69** pouvait être converti, par réaction avec du DIB, en diénone bicyclique **72**.<sup>[28]</sup> En effet, après activation du phénol par l'iode hypervalent, l'alcène attaque le phénoxonium **70** (réaction de type Prins) selon un état de transition de forme chaise où les groupements portés sur la chaîne latérale sont en positions

équatoriales. Dans ce cas, on génère l'intermédiaire cationique **71**. Une migration de la liaison anti-périplanaire, induisant une contraction de cycle, suivie du départ du groupement silylé (réarrangement de type pinacol) conduit finalement à la diénone **72**.



**Figure 2.3** Réarrangement de Prins-pinacol oxydatif

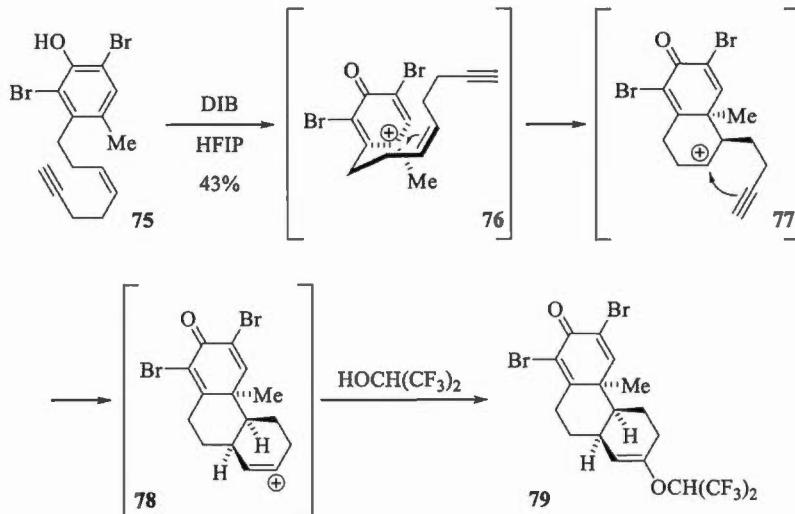
Des composés alcyniques **73** peuvent être également réarrangés dans ces conditions, **Figure 2.4**.



**Figure 2.4** Réarrangement de Prins-pinacol oxydatif, cas des alcynes

### 2.1.4 Oxydation de phénols et polycyclisations

Les exemples décrits dans la section précédente montrent un réarrangement de type pinacol en dernière étape du mécanisme réactionnel. Toutefois, si la molécule porte une seconde insaturation (alcène ou alcyne), il est possible d'envisager une polycyclisation en cascade. Autrement dit, on observerait une succession de deux réactions de type Prins. Des travaux reportés en 2011 par le laboratoire ont démontré la faisabilité de ce type de réaction.<sup>[29]</sup> En effet, lorsqu'un phénol **75** est mis à réagir avec du DIB, on forme le phénoxonium **76**, **Figure 2.5**. Ce dernier est piégé par l'alcène, selon un état de transition de type demie-chaise, et il en résulte la formation d'un nouveau cycle ainsi que d'un carbocation (Composé **77**, **Figure 2.5**). L'alcyne attaque à son tour ce carbocation, permettant la formation du deuxième cycle en cascade. Finalement, étant donné l'absence d'autres nucléophiles internes, la réaction est terminée par l'attaque d'une molécule de solvant, conduisant au tricycle **79**.



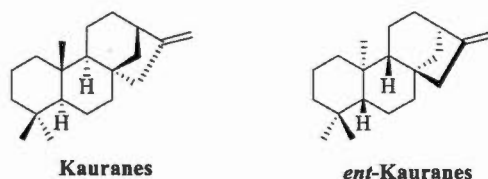
**Figure 2.5** Polycyclisation par voie oxydante

En outre, la stéréochimie de la jonction de cycle dépend de la stéréochimie de l'alcène engagé dans la transformation. Ainsi, dans l'exemple présenté dans la **Figure**

2.5, on utilise un alcène *Z*, qui conduit à une jonction de cycle *cis*. Toutefois, si l'alcène est de stéréochimie *E*, on obtiendra un produit présentant une jonction de cycle *trans*.

## 2.2 La famille des Kauranes

Les Kauranes, et leurs énantiomères *ent*-Kauranes, sont des diterpénoïdes naturels. Ils présentent tous une structure tétracyclique comportant plusieurs centres asymétriques contigus ainsi que plusieurs carbones quaternaires, comme indiqué dans la Figure 2.6.



**Figure 2.6** Structure de base des Kauranes

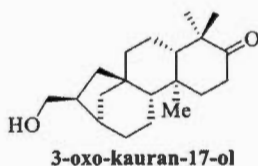
Il existe une grande variété de Kauranes, chacun présentant des fonctions différentes. On les retrouve par ailleurs dans de nombreuses plantes partout dans le monde. Par exemple, en 2006, on dénombrait près de 500 Kauranes et *ent*-Kauranes différents provenant des plantes du genre *Isodon* de la famille des *Labiatae*.<sup>[30]</sup>

Leurs activités biologiques sont également très variées. En effet, ils peuvent avoir des effets antidiabétiques, antispasmodiques, antiallergiques, ou peuvent jouer le rôle d'immunosuppresseurs, d'inducteurs de l'apoptose ou encore d'inhibiteur de la contraction des muscles lisses.<sup>[31]</sup>

La structure complexe ainsi que la grande gamme d'activités biologiques font donc de ces composés d'excellentes cibles pour la chimie de synthèse. Ainsi, l'intérêt que nous portons à la synthèse de produit naturels complexes cumulé aux récents résultats concernant les polycyclisations et les réactions de type Prins-pinacol oxydantes



obtenues au laboratoire (Voir Section 2.1) nous ont poussé dans un premier temps à envisager une voie d'accès au squelette principal des Kauranes en mettant au point une réaction de polycyclisation-pinacol en cascade. Dans un second temps, il a été question d'essayer de compléter une synthèse totale d'un des membres de cette famille, à savoir le 3-oxo-kauran-17-ol, **Figure 2.7**.



**Figure 2.7** Structure du 3-oxo-kauran-17-ol

## 2.3 Synthèse du squelette des Kauranes par polycyclisation-pinacol oxydante<sup>[32]</sup>

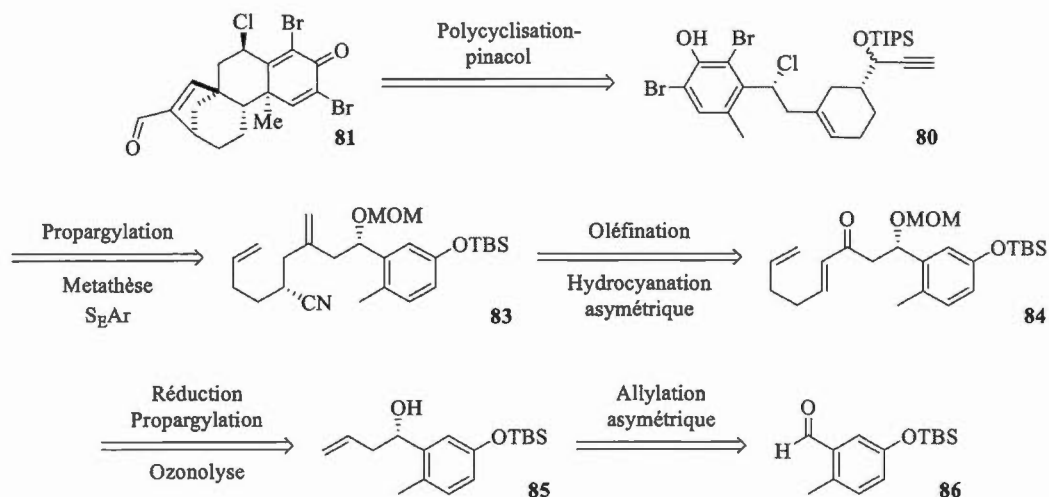
### 2.3.1 Détail de la stratégie : polycyclisation-pinacol oxydante

Comme mentionné dans la section précédente, nous avons envisagé la synthèse du squelette principal des membres de la famille des Kauranes. Cette synthèse fait intervenir une étape clé de polycyclisation-pinacol oxydante. Cette transformation permet de transformer le phénol **80** comportant une chaîne latérale fonctionnalisée et incluant plusieurs centres asymétriques contrôlés en un tétracycle compact **81**, similaire au squelette carboné des Kauranes, de façon diastéréosélective, **Figure 2.8**. L'activation du phénol est tout d'abord réalisée à l'aide de PIFA, de façon à générer le phénoxonium **82**. Ce dernier est ensuite piégé par l'insaturation du cyclohexène de façon à fermer le premier cycle et l'alcyne réagit à son tour. Une contraction de cycle par migration de la liaison anti-périplanaire ainsi que le départ du groupement silylé (réarrangement pinacolique) permet finalement d'obtenir le composé tétracyclique **81** avec un rendement de 30%.



### 2.3.2 Analyse rétrosynthétique du précurseur de cyclisation **80**

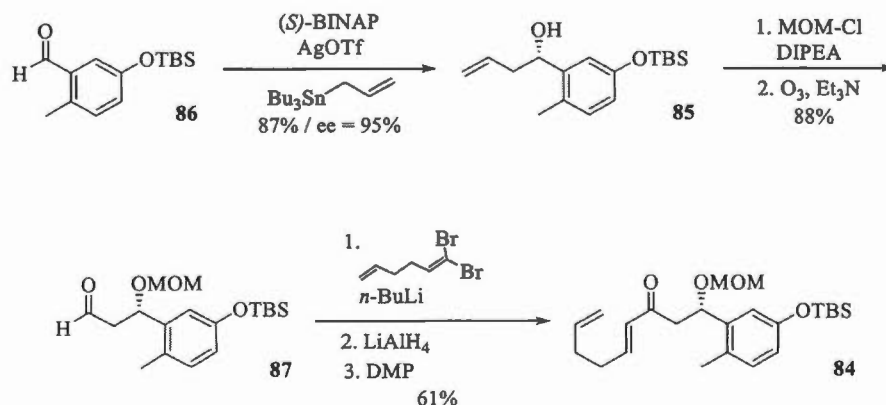
Comme indiqué dans la section précédente, la structure principale tétracyclique des Kauranes **81** est générée de façon diastéréosélective par une réaction de polycyclisation-pinacol en cascade à partir du phénol **80** comportant une chaîne fonctionnalisée et présentant différents centres asymétriques contrôlés, **Figure 2.9**. Ce phénol **80** provient du diène **83** sur lequel on effectue une bromation par  $S_EAr$ , suivie d'une métathèse afin de former la partie cyclohexénique de la molécule ainsi que l'introduction d'une chaîne propargylique. Le diène est produit par hydrocyanation asymétrique de l'accepteur de Michael **84** suivie d'une oléfination. L'énone **84** résulte d'une séquence d'ozonolyse, propargylation et réduction à partir de l'alcool benzylique **85**. Finalement, une allylation asymétrique de l'aldéhyde **86** conduit au composé **85**.



**Figure 2.9** Analyse rétrosynthétique : Squelette principal des kauranes

### 2.3.3 Développement de la synthèse du précurseur **80**

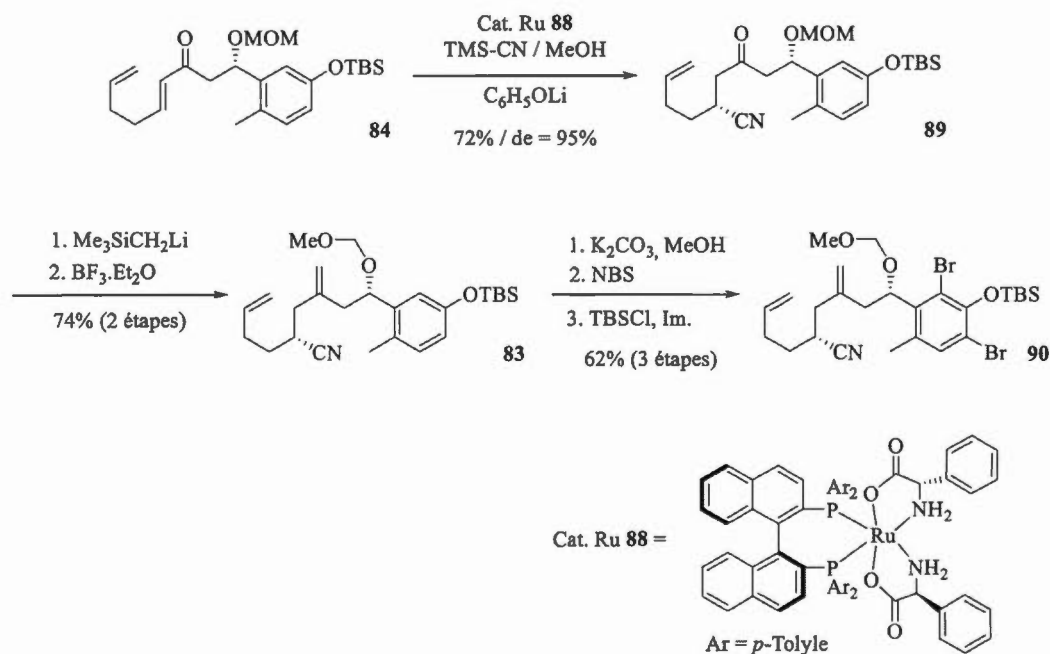
La synthèse du précurseur de cyclisation **80** débute par une allylation énantiosélective de type Yamamoto<sup>[33]</sup> sur l'aldéhyde **86** en présence de (*S*)-BINAP, d'AgOTf comme acide de Lewis et d'allyl-tributylétain, conduisant ainsi à l'alcool benzylique **85** avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 95%, **Figure 2.10**. Cette allylation permet la création et le contrôle du premier centre asymétrique de la molécule qui sera nécessaire pour la suite de la synthèse. L'alcool benzylique est par la suite protégé sous forme d'acétal de méthoxyméthyle (MOM) et une ozonolyse permet de générer l'aldéhyde **87** avec un rendement de 88% sur les deux étapes. Une addition nucléophile de l'alcynure dérivé du 1,1-dibromo-1,5-hexadiene sur l'aldéhyde permet l'installation de la chaîne latérale et génère un alcool propargylique. Ce dernier est par la suite utilisé pour réduire l'alcyne en oléfine de stéréochimie *trans* à l'aide de LiAlH<sub>4</sub>. Finalement, l'alcool allylique est oxydé par action du periodinane de Dess-Martin, produisant ainsi l'accepteur de Michaël **84** avec un rendement de 61% sur les trois étapes.



**Figure 2.10** Synthèse de l'énone **84**

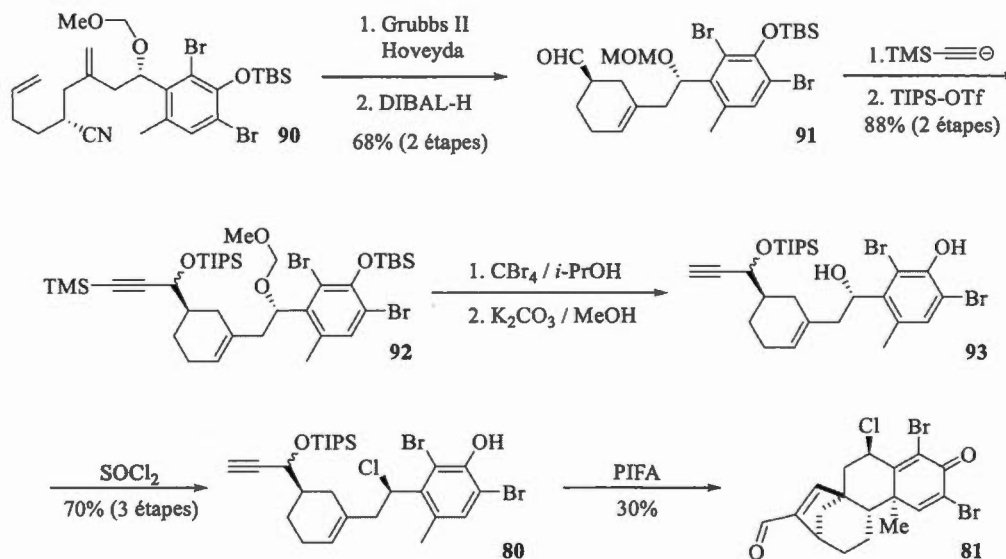
Les conditions développées par le groupe d'Ohkuma<sup>[34]</sup> permettent par la suite de réaliser l'addition conjuguée d'un groupement nitrile de façon diastéréosélective sur

l'énone **84**, générant ainsi le composé **89** avec 72% de rendement et un excès diastéréomérique de 95%, **Figure 2.11**. À ce stade de la synthèse, il est nécessaire de réaliser une oléfination afin de convertir la cétone **89** en alcène **83** et de ce fait préparer la molécule pour la réaction de métathèse prévue pour la formation de la partie cyclohexénique requise. L'utilisation d'un ylure de Wittig, les conditions de Julia ou encore les réactifs à base de zirconium de type Petasis se sont avérés inefficaces pour réaliser cette transformation. En effet, dans ces cas, soit le réactif était récupéré après traitement, soit on constatait une épimérisation et/ou la dégradation de la molécule. Seules les conditions de Peterson, consistant dans un premier temps à réaliser l'addition de (trimethylsilyl)methylolithium sur la fonction carbonyle suivie d'un traitement à l'aide de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , ont permis la formation du diène **83** avec un rendement de 74%. Finalement, les positions *ortho* du phénol sont protégées avec des atomes de brome, dont l'utilité a déjà été évoquée dans la sous-section précédente. Il est utile de noter que pour des raisons d'efficacité de la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ , le phénol a dû être au préalable déprotégé puis reprotégé une fois les bromes insérés.



**Figure 2.11** Synthèse du diène **90**

L'aldéhyde cyclohexénique **91** est généré par une métathèse réalisée à l'aide du catalyseur de Grubbs-Hoveyda II suivie d'une réduction du nitrile au DIBAL-H, **Figure 2.11**. Une addition de l'alcynure dérivé de l'éthynyltriméthylsilane sur la fonction aldéhyde conduit à un alcool propargylique qui est immédiatement protégé sous forme d'éther silylé **92**. En effet, à la vue du nombre d'intermédiaires électrophiles générés lors de la polycyclisation, il est préférable de bloquer la fonction hydroxy, de façon à limiter des réactions compétitives probablement favorisées. Finalement, le phénol et l'alcyne ainsi que l'alcool benzylique sont déprotégés dans des conditions classiques et le chlorure est introduit par une simple réaction de  $\text{S}_{\text{N}}2$  en présence de  $\text{SOCl}_2$ , conduisant ainsi au précurseur de cyclisation **80** avec 70% de rendement sur les trois étapes. Ce composé **80** est finalement engagé dans la polycyclisation, comme expliqué précédemment.



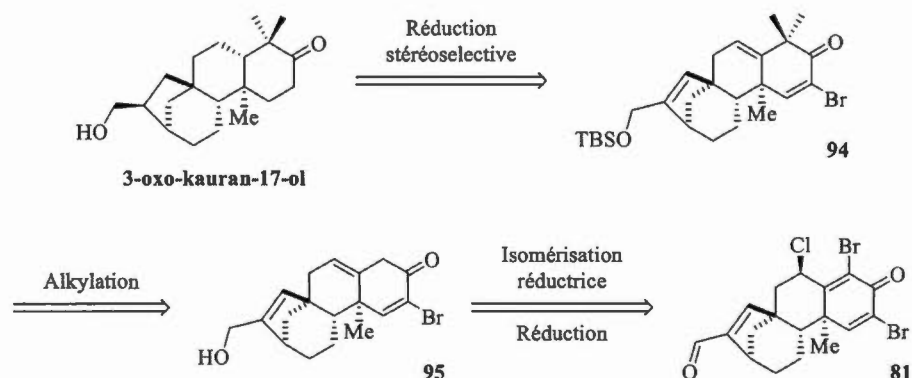
**Figure 2.12** Synthèse du précurseur de cyclisation **80**

Une fois ce composé tétracyclique **81** en main, une voie de synthèse du 3-oxo-kauran-17-ol (**Figure 2.7**) a pu être envisagée.

## 2.4 Vers la synthèse du 3-oxo-kauran-17-ol

### 2.4.1 Analyse rétrosynthétique du 3-oxo-kauran-17-ol

Le 3-oxo-kauran-17-ol pourrait être obtenu par réduction stéréosélective de l'énone **94**, **Figure 2.13**. Cette dernière proviendrait du composé **95** sur lequel on aurait effectué une dialkylation pour former le groupement *gem*-diméthyle. Finalement, une réaction d'isomérisation réductrice permettrait de convertir le tétracycle **81** en énone déconjuguée **95**.

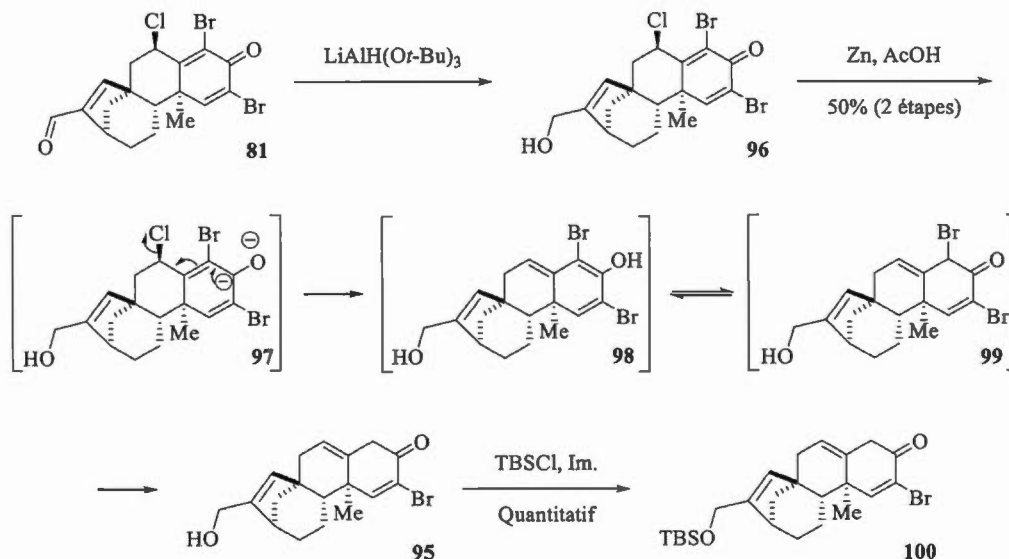


**Figure 2.13** Analyse rétrosynthétique du 3-oxo-kauran-17-ol

#### 2.4.2 Développement de la synthèse

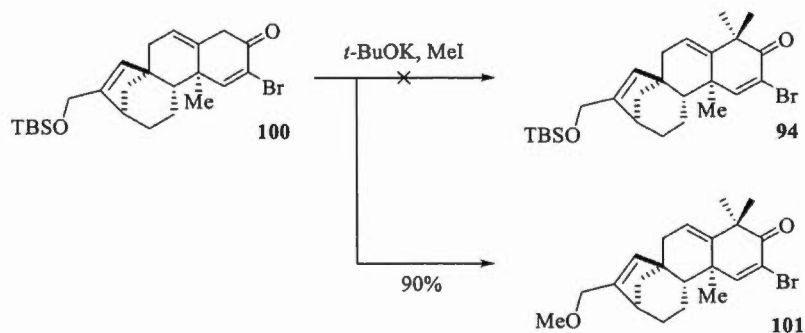
La synthèse débute par la réduction de la fonction aldéhyde du composé **81** de façon à générer l'alcool allylique **96**, **Figure 2.14**. Cette réduction est effectuée à l'aide d'un hydrure encombré, à savoir le  $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{-Bu})_3$ , connu pour être sélectif des aldéhydes. Le composé **96** est ensuite engagé dans une réaction d'isomérisation réductrice produisant l'énone **95** avec un rendement de 50% sur les deux étapes. Ce procédé s'apparente à la réaction de Birch, et le mécanisme implique tout d'abord la migration de la double liaison avec le départ du chlore pour former l'énole **98**, qui par tautomérie peu évoluer en énone **99**. Le brome, en position  $\alpha$  du carbonyle et de surcroît en position allylique, est subséquemment réduit par transferts électroniques de type Reformatsky, menant au produit **95**. L'alcool allylique est finalement protégé sous forme d'éther silylé **100** dans des conditions classiques.





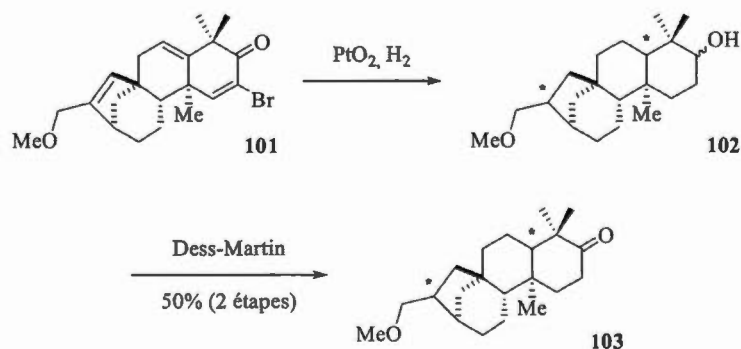
**Figure 2.14** Synthèse de l'énone **100**

À ce stade de la synthèse, il est question de générer le grouement *gem*-diméthyle présent dans le produit naturel. Pour se faire, le composé **100** est mis à réagir avec du *t*-BuOK dans le DMSO, en présence d'iodométhane comme agent alkylant, **Figure 2.15**. Toutefois, on constate que dans ces conditions, le produit obtenu est l'éther méthylé **101**, qui résulte du départ du TBS suivi de l'alkylation de l'hydroxyle. Ce phénomène résulte probablement de la présence d'une faible quantité d'eau dans le DMSO, qui, en milieu basique, génère du KOH, capable de déprotéger un éther silylé allylique. L'utilisation de groupements protecteurs différents, plus résistants aux conditions basiques, a été envisagée. Toutefois, ces essais s'avérèrent inefficaces : soit le réactif a été récupéré lors de l'étape de protection, soit l'alcool méthylé **101** a été obtenu après l'étape d'alkylation.



**Figure 2.15** Double alkylation du composé **100**

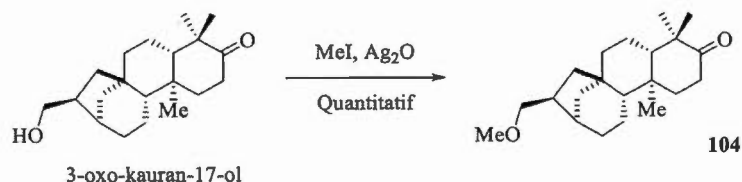
Ces essais se révélant inefficaces, il a été décidé de continuer la synthèse avec le composé méthylé **101**. Ce dernier est donc engagé dans un procédé d'hydrogénation faisant intervenir le catalyseur d'Adams afin de réduire le brome et les insaturations restantes, **Figure 2.16**. On constate également que dans ces conditions, le carbonyle est réduit en alcool secondaire **102**, qui est aussitôt réoxydé à l'aide du periodinane de Dess-Martin, produisant la cétone **103** avec 50% de rendement sur les deux étapes.



**Figure 2.16** Réduction des insaturations restantes

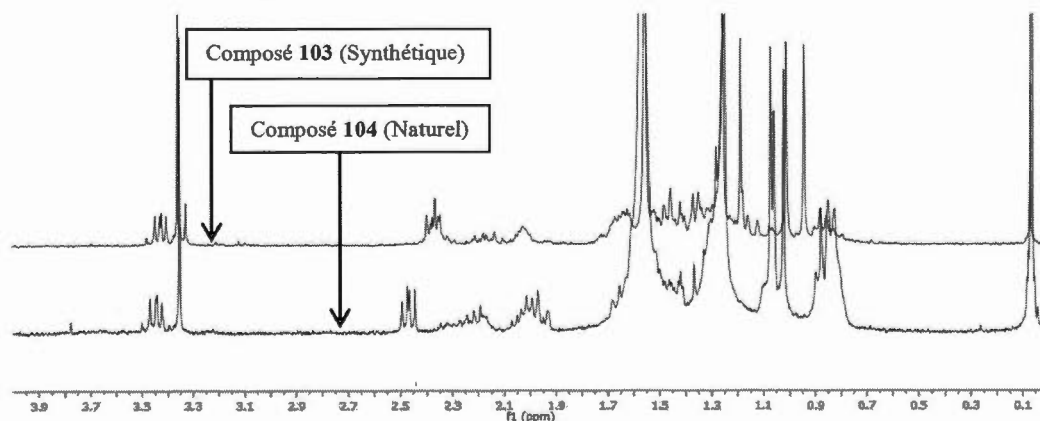
Il est important de noter que l'hydrogénation produit deux nouveaux centres asymétriques (marqués d'une étoile sur la **Figure 2.16**) qui s'ajoutent à ceux formés lors de la polycyclisation. Afin de s'assurer de la bonne configuration de ces centres, il a été décidé d'effectuer une comparaison RMN entre le composé **103** et un

analogue méthylé du produit naturel **104**. Ce dernier est préparé par alkylation douce du 3-oxo-kauran-17-ol à l'aide de MeI en présence d'Ag<sub>2</sub>O comme activant, **Figure 2.17**.

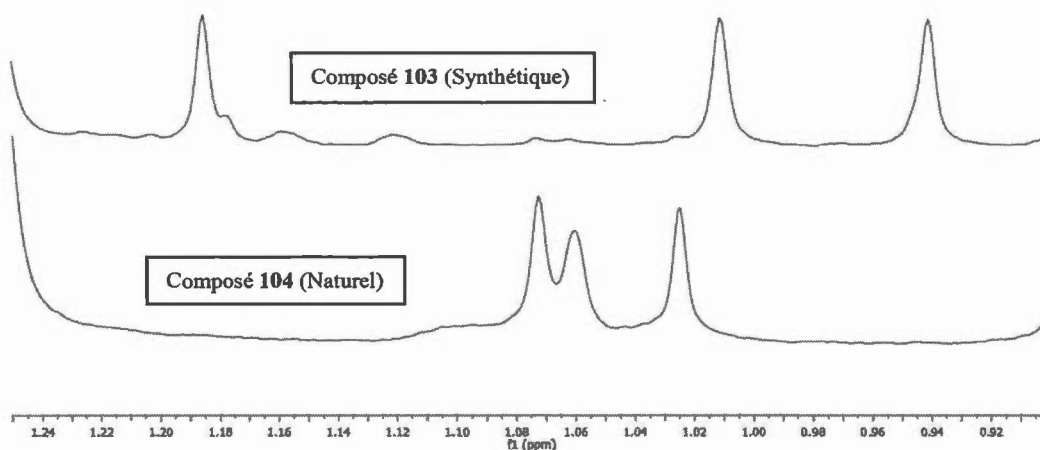


**Figure 2.17** Alkylation du 3-oxo-kauran-17-ol

La superposition des spectres RMN des composés **103** et **104** est donnée dans la **Figure 2.18**. On constate que les données expérimentales obtenues pour ces deux produits sont très similaires. Toutefois, une analyse plus fine de zone située entre 1.2 à 0.9 ppm montre que la position des méthyles est différente entre les deux substrats. L'un des méthyles du produit **103** obtenu par synthèse est notamment plus déblindé que celui du produit naturel méthylé **104**, (voir la **Figure 2.19** pour un agrandissement).

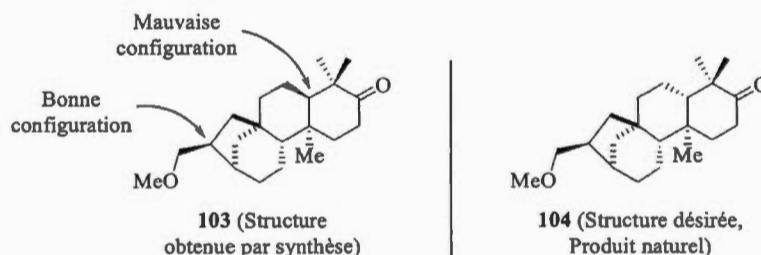


**Figure 2.18** Superposition de spectres RMN



**Figure 2.19** Superposition de spectres RMN – Agrandissement

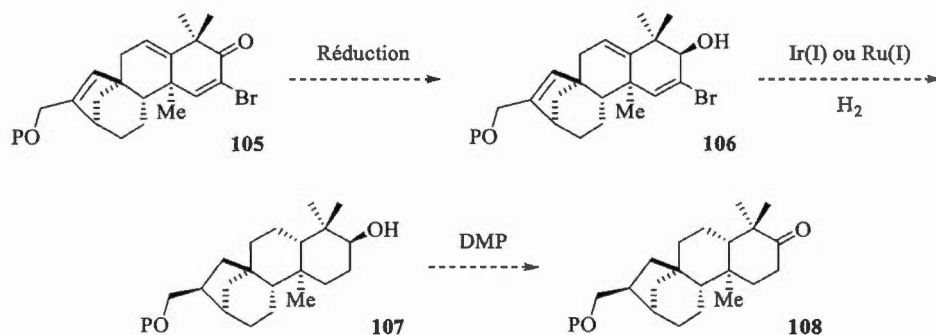
Ces résultats nous indiquent donc que l'intermédiaire **103** a une structure très proche mais non identique à celle du produit naturel. Néanmoins, les deux spectres présentent des doublets de doublet de constantes de couplage équivalentes situés à environ 3.45 ppm, **Figure 2.18**. Ce signal correspond aux protons en position  $\alpha$  du méthoxy. De plus, les deux signaux respectifs correspondant au méthyle du méthoxy ont le même déplacement chimique. Ces résultats cumulés nous laissent penser qu'au niveau du méthoxy, la configuration du centre asymétrique de **103** est identique à celle du produit naturel. La présence d'un méthyle plus déblindé dans le produit de synthèse laisse envisager que le centre asymétrique généré en position  $\alpha$  du méthyle angulaire ne présente pas la configuration souhaitée. On aurait donc un épimère *O*-méthylé du produit naturel.



**Figure 2.20** Structure proposée du composé synthétique 105

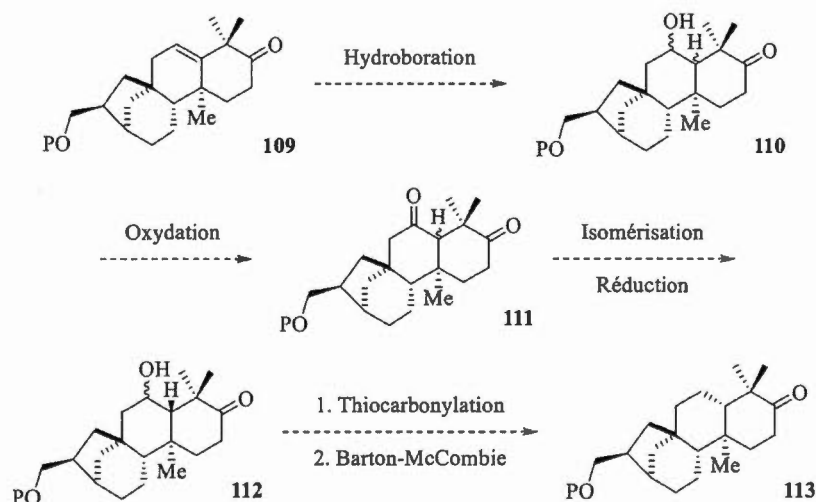
## 2.5 Conclusion et travaux futurs

En résumé, une synthèse asymétrique du squelette principal des Kauranes a été développée. Cette synthèse s'appuie sur un nouveau procédé de polycyclisation-Pinacol par voie oxydante qui permet de convertir un phénol portant une chaîne fonctionnalisée en un tétracycle compact et dont les centres asymétriques sont contrôlés. La synthèse du précurseur de cyclisation comprend 19 étapes et inclue notamment une réaction d'allylation énantiosélective, une hydrocyanation diastéréosélective ainsi qu'une métathèse. Avec le tétracycle fonctionnalisé en main, les efforts se sont tournés vers la synthèse d'une des membres de la famille des Kauranes, le 3-oxo-kauran-17-ol. Toutefois, seul un épimère *O*-méthylé du produit naturel a pu être obtenu à ce jour. Les travaux futurs devront donc être dirigés vers la résolution du problème de réduction non contrôlée d'une des insaturations. Afin de pallier ce problème, on pourrait imaginer réduire de façon stéréosélective la cétone, de façon à obtenir un alcool secondaire **106** qui servirait par la suite de bras directeur dans une hydrogénation dirigée effectuée à l'aide d'un métal de type iridium (I) ou ruthénium (I), **Figure 2.21**.



**Figure 2.21** Potentielle solution pour contrôler la stéréosélectivité de la réduction

Une autre solution envisageable serait d'effectuer une réaction d'hydroboration sur un intermédiaire tel que **109**. L'alcool **110** ainsi produit pourrait être oxydé en cétone **111** et une isomérisation (par exemple en milieu basique avec DBU) pourrait être effectuée de façon à converger vers le produit de jonction de cycle *trans*, **Figure 2.22**. Par la suite, la cétone pourrait être réduite sélectivement (en tenant compte de l'encombrement) en alcool **112**, qui pourrait finalement être réduit en alcane **113** par une réaction de type Barton-McCombie.



**Figure 2.22** Hydroboration et Barton-McCombie

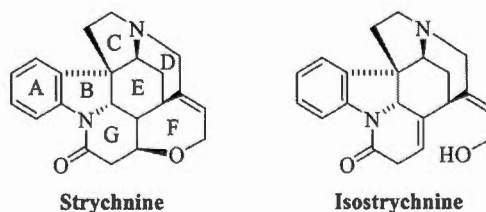
## CHAPITRE III

### SYNTHÈSE DE L'ISOSTRYCHNINE

#### 3.1 Strychnine et Isostrychnine : Introduction

##### 3.1.1 Généralités sur la Strychnine et l'Isostrychnine

La Strychnine, et son isomère ouvert nommé Isostrychnine, sont deux alcaloïdes indoliques naturels, appartenant à la famille des *Strychnos*, **Figure 3.1**. Bien qu'utilisée depuis le Moyen-Âge dans différents mélanges, la Strychnine a été isolée pour la première fois en 1818 par Pelletier et Caventou des graines d'un arbuste nommé *Strychnos ignatii* Bergius.<sup>[35]</sup> Elle représente également le composant principal des graines d'un arbre nommé *Strychnos nux-vomica*.



**Figure 3.1** Représentation de la Strychnine et de l'Isostrychnine

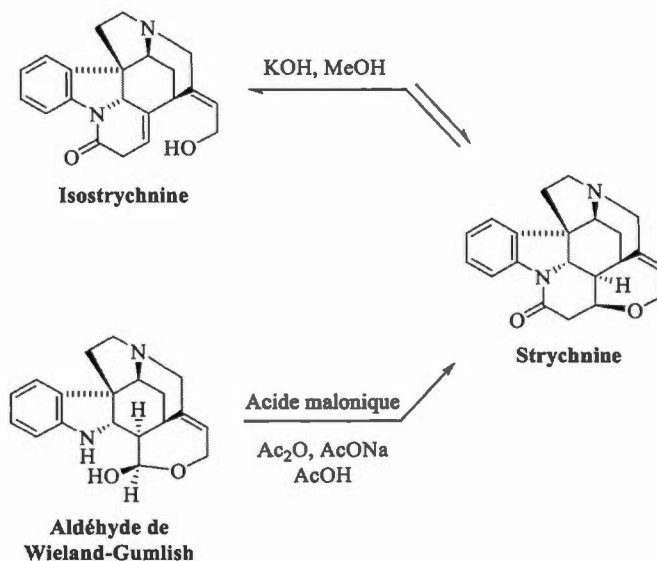
La Strychnine est aujourd'hui l'un des produits naturels les plus connus au monde, tant par la communauté scientifique que par le grand public. En effet, cette puissante neurotoxine a souvent été utilisée comme poison dans différents meurtres, et a de ce fait inspiré plusieurs artistes comme Alfred Hitchcock ou Agatha Christie pour la réalisation de leurs œuvres. Aujourd'hui, elle sert principalement de rongicide. Mais

c'est surtout sa structure heptacyclique compacte, incluant six centres asymétriques ainsi qu'un carbone quaternaire, qui a su attirer l'attention des chimistes. Selon le professeur Robinson, elle était, en considération de sa taille moléculaire, la substance la plus complexe connue à cette époque (Citation originale : « *For its molecular size, it is the most complex substance known* »<sup>[36]</sup>). D'ailleurs, malgré de nombreux travaux basés sur l'élucidation de sa structure, celle-ci n'a pu être caractérisée qu'en 1948 par le groupe de Woodward.<sup>[37]</sup>

### 3.1.2 Synthèses de la Strychnine : Deux stratégies principales

La première synthèse totale de la Strychnine, qui est souvent considérée comme la première synthèse totale complexe en chimie organique, a été achevée par le groupe de Woodward en 1954.<sup>[38]</sup> Près de quarante ans plus tard, en 1993, le groupe d'Overman publie la première synthèse asymétrique de la Strychnine.<sup>[39]</sup> Aujourd'hui, on compte une vingtaine de synthèses (totales ou formelles, asymétriques ou non) de la Strychnine. Les stratégies utilisées visent l'obtention soit de l'Isostrychnine, soit de l'aldéhyde de Wieland-Gumlish. En effet, ces deux composés sont des précurseurs directs de la Strychnine, **Figure 3.2**.

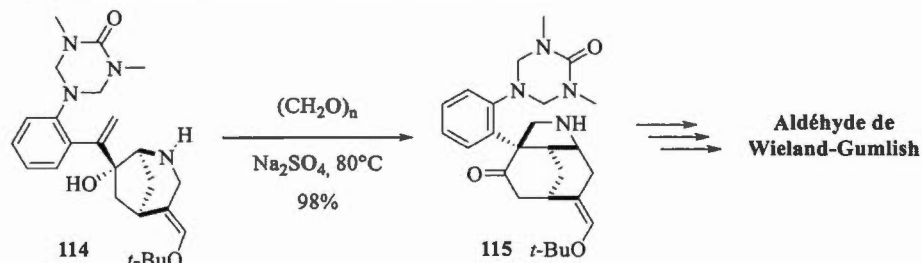




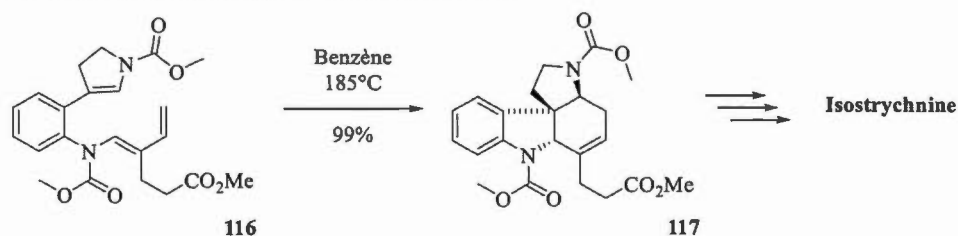
**Figure 3.2** Deux précurseurs de la Strychnine

Parmi les synthèses les plus originales, on retiendra tout d'abord celle d'Overman précédemment citée, qui met en jeu une étape clé de réarrangement de type aza-cope en tandem avec une cyclisation de type Mannich, **Figure 3.3 a**). Dans ce cas, c'est l'aldéhyde de Wieland-Gumlish qui est ciblé. Le groupe de Rawal, pour sa part, publie en 1994 une synthèse qui vise l'obtention de l'Isostrychnine comme précurseur.<sup>[40]</sup> L'étape clé de la construction du squelette de la cible repose sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, **Figure 3.3 b**). Une revue rédigée par le groupe d'Overman en 2012, nommée « *Is there no end to the total syntheses of strychnine ? Lessons learned in strategy and tactics in total synthesis* », décrit plus précisément les synthèses de la Strychnine les plus pertinentes.<sup>[41]</sup>

a) Synthèse d'Overman : Aza-cope/Mannich en tandem



b) Synthèse de Rawal : Diels-Alder intramoléculaire



**Figure 3.3** Étapes clés des synthèses d'Overman et de Rawal

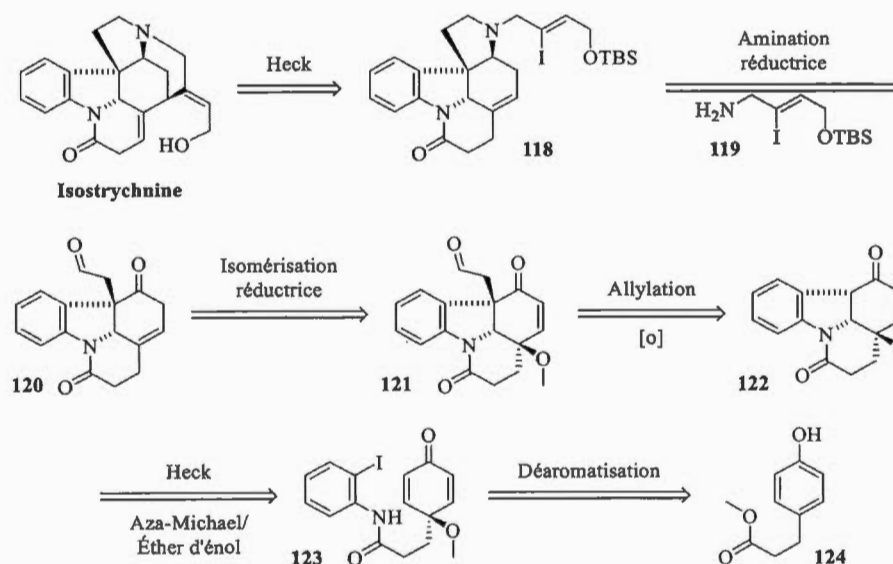
Néanmoins, malgré les nombreux travaux effectués autour de cette molécule, on constate qu'aucune des stratégies n'emploie une déaromatisation de phénol comme étape clé. Notre savoir-faire dans le domaine de l'iode hypervalent, combiné à notre intérêt pour la synthèse totale de produits naturels, nous ont donc poussé à envisager une nouvelle voie de synthèse de cet alcaloïde.

### 3.2 Nouvelle synthèse de l'Isostrychnine

#### 3.2.1 Analyse rétrosynthétique

Comme indiqué dans la **Figure 3.4**, le cycle D de l'Isostrychnine est généré par une carbopalladation de type Heck intramoléculaire à partir du pentacycle **118** selon les travaux reportés par le groupe du Professeur Rawal.<sup>[40]</sup> Le cycle C est produit par une double amination réductrice effectuée entre l'amine primaire **119** et le composé dicarbonylé **120**. Ce dernier est obtenu par isomérisation réductrice du tétracycle **121**, lui-même produit par allylation stéréosélective de la molécule **122**. Le système tétracyclique ABEG est formé par une séquence composée d'une réaction d'aza-

Michael/éther d'énol en tandem suivie d'une carbopalladation de type Heck à partir de la diénone **123**. Finalement, cette diénone est facilement atteinte par amidification de l'ester connu **124** suivie d'une déaromatisation du phénol à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent.

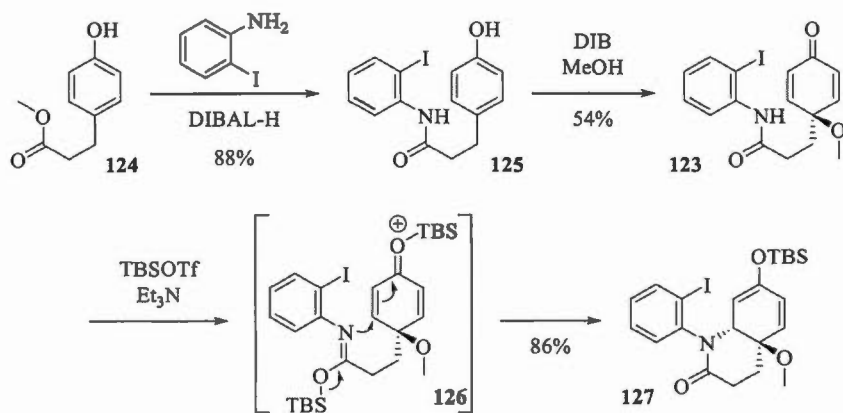


**Figure 3.4** Analyse rétrosynthétique de l'Isostrychnine

### 3.2.2 Développement de la synthèse

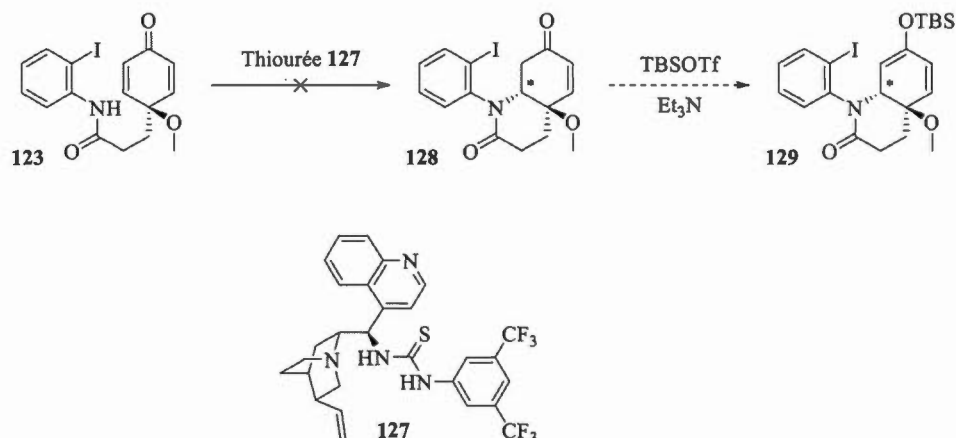
La synthèse débute par la conversion de l'ester **124** en amide **125** par réaction avec le sel d'aluminium dérivé de la 2-iodoaniline avec un rendement de 88%, **Figure 3.5**. Le composé **125** est ensuite mis à réagir avec du DIB dans le méthanol, selon des conditions similaires à celles développées par le Professeur Kita<sup>[42]</sup>, de façon à produire la diénone **123** avec un rendement de 54%. Cette diénone est subséquemment engagée dans un procédé d'aza-Michael/Éther d'énol en tandem conduisant au noyau bicyclique **127** avec un rendement de 86%. Le mécanisme proposé pour cette transformation implique dans un premier temps la formation d'un imino-éther silylé **126**. L'atome d'azote attaque dans un second temps une des

insaturations de l'énone activée par un atome de silicium, permettant ainsi la formation du cycle G de la strychnine et générant la fonction éther d'énol nécessaire pour la fermeture du cycle B dans la suite de la synthèse.



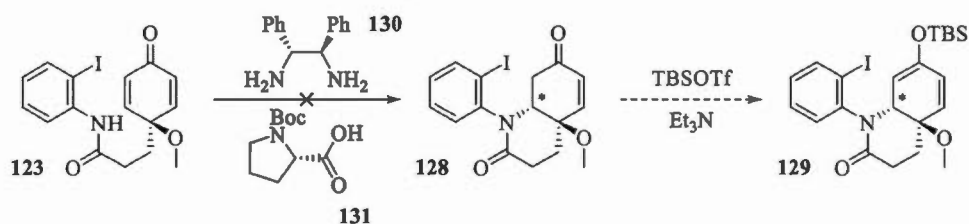
**Figure 3.5** Synthèse du bicyclic EG de l'Isostrychnine

Il est utile de noter que cette dernière étape conduit à un mélange racémique de bicyclics **127**. Toutefois, afin d'obtenir un unique énantiomère, il a été envisagé d'effectuer la transformation en deux temps : tout d'abord, une réaction d'aza-Michael stéréosélective conduirait à une énone **128** énantiomériquement enrichie, qui pourrait par la suite être convertie en éther d'énol silylé **129**. Pour se faire, le composé **123** a été mis à réagir avec la thiourée **127**, selon les conditions développées par le groupe de You<sup>[43]</sup>, **Figure 3.6**. Néanmoins, ces conditions organocatalytiques se sont avérées inefficaces et le réactif engagé a été récupéré inchangé.



**Figure 3.6** Essai de cyclisation stéréosélective – Méthode de You

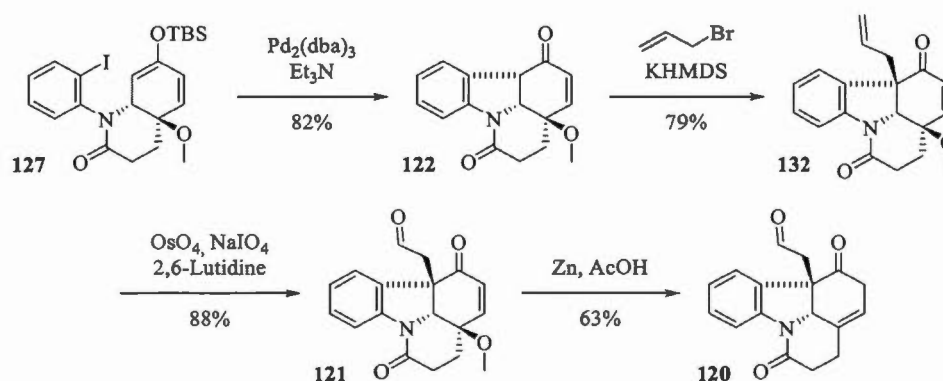
Les conditions développées par le groupe de Ye<sup>[44]</sup> ont également été testées pour la formation d'un bicyclic énantioenrichi **129**. Cette transformation consiste à faire réagir la diénone **123** avec la diamine chirale **130** en présence du dérivé de proline **131**, **Figure 3.7**. Cet essai s'est à nouveau avéré inefficace.



**Figure 3.7** Autres essais de cyclisation stéréosélective – Méthode de Ye

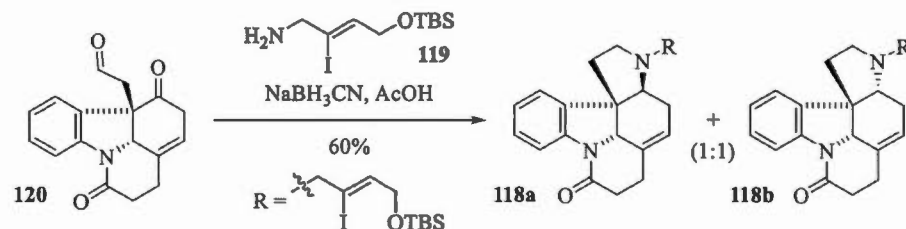
La fermeture du cycle B de la cible est effectuée par une réaction de carbopalladation de type Heck impliquant du Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> comme source de palladium et de la triéthylamine comme base. Dans ces conditions, le squelette tétracyclique clé **122** est obtenu avec un rendement de 82%, **Figure 3.8**. Une réaction d'allylation régio- et stéréosélective en présence de bromure d'allyle et de KHMDS comme base permet de générer le centre quaternaire désiré et conduit au composé **132** avec un rendement de

79%. À ce stade de la synthèse, il est nécessaire de préparer la molécule pour la formation du cycle pyrrolidinique C. L'oléfine **132** est donc soumise aux conditions de Lemieux-Johnson de façon à générer l'aldéhyde **121** (88%) qui est par la suite engagé dans un procédé d'isomérisation réductrice. Cette transformation, développée par le groupe de Wipf<sup>[45]</sup>, vise à réduire la liaison C-OMe tout en délocalisant la double liaison de l'énone, conduisant ainsi au composé dicarbonylé **120** avec un rendement de 63%.



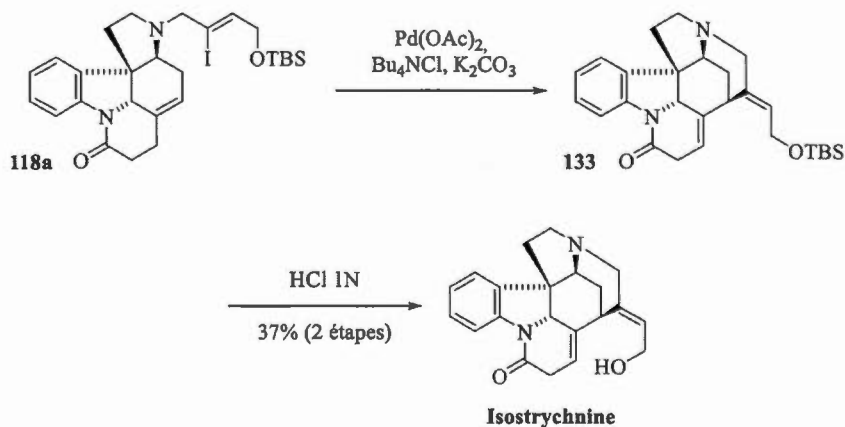
**Figure 3.8** Synthèse du composé dicarbonylé **120**

Le composé pentacyclique **118**, qui est un intermédiaire avancé de la synthèse de la Strychnine reportée par le groupe Rawal<sup>[40]</sup>, est par la suite produit *via* une double amination réductrice impliquant l'amine primaire **119** en présence de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  comme réducteur et d'acide acétique comme catalyseur, **Figure 3.9**. On constate que dans ces conditions, un mélange 50:50 de diastéréoisomères **118a** et **118b** est généré avec un rendement global de 60%. Afin d'augmenter la diastéréosélectivité de la transformation, différents tests d'optimisation ont été effectués (changement de réducteur, de source d'acide, de solvant et/ou de température). Toutefois, aucune des conditions utilisées n'a permis d'améliorer le ratio **118a**/**118b**.



**Figure 3.9** Double amination réductrice

La fin de synthèse de l'Isostrychnine est connue et reportée par le groupe de Rawal.<sup>[40]</sup> Après séparation des deux diastéréoisomères, le pentacycle **118a** est engagé dans une réaction de Heck intramoléculaire, permettant ainsi de fermer le cycle D et générant le précurseur **133**, **Figure 3.10**. Une déprotection de l'alcool allylique en milieu acide permet finalement d'obtenir l'Isostrychnine avec un rendement de 37% sur les deux dernières étapes.



**Figure 3.10** Fin de synthèse de l'Isostrychnine

### 3.3 Conclusion

En résumé, une nouvelle synthèse de l'Isostrychnine a été développée. La molécule a pu être obtenue en 9 étapes à partir d'un phénol simple et connu. Cette synthèse est basée sur une stratégie de déaromatisation de cycles aromatiques utilisant un réactif

d'iode hypervalent. Elle repose par ailleurs sur une réaction d'aza-Michael/Éther d'énol en tandem suivie d'une cyclisation de Heck, une réaction d'isomérisation réductrice et une double amination réductrice comme étapes clés. Cette stratégie a permis d'atteindre un intermédiaire avancé de la synthèse reportée par le groupe de Rawal. Cette nouvelle synthèse, comme de nombreuses autres, présente à la fois des points forts et des limitations. En effet, en plus de comporter peu d'étapes, ces dernières conduisent à des rendements généralement élevés. Par ailleurs, la chimie mise en œuvre est simple mais demeure robuste. Toutefois, malgré différents essais, il s'est avéré impossible de désymétriser de façon énantiosélective la diénone **123**. Une telle réaction aurait pu conduire à une synthèse énantiosélective de l'Isostrychnine. Néanmoins, ces travaux ont fait l'objet d'une publication scientifique<sup>[46]</sup>, qui a été soulignée par la rédaction d'un article dans SYNFORM.<sup>[47]</sup>



## CHAPITRE IV

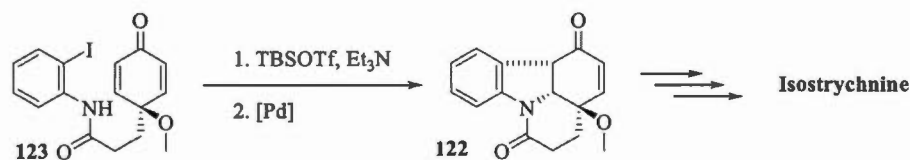
### SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA (-)-STRYCHNOPIVOTINE

#### 4.1 Origines du projet et généralités sur la Strychnopivotine

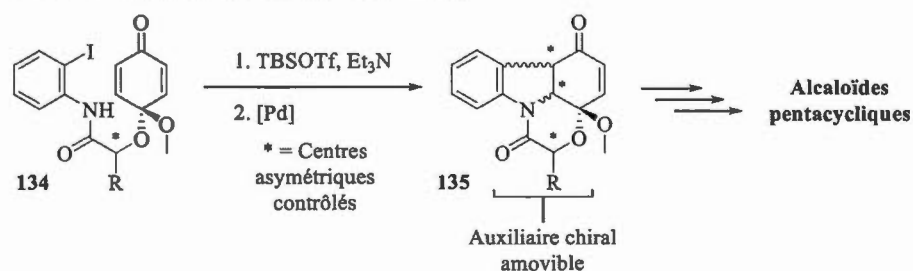
##### 4.1.1 Origines du projet

La synthèse de l'Isostrychnine précédemment présentée (voir CHAPITRE III) repose notamment sur une réaction d'aza-Michael/Éther d'énol en tandem effectuée sur une diénone prochirale. Cette réaction, suivie d'une carbopalladation, a permis la formation d'un intermédiaire tétracyclique clé. Toutefois, aucune induction asymétrique n'a pu être réalisée. Afin de pallier à cette limitation, il a été envisagé de modifier quelque peu la structure du composé **123** en transformant la chaîne latérale en auxiliaire chiral. L'idée est donc de substituer un des atomes de carbone par un atome d'oxygène afin d'introduire un centre asymétrique de configuration connue, **Figure 4.1**. De ce fait, on peut imaginer transférer la chiralité portée par l'auxiliaire lors de la réaction d'aza-Michael/Éther d'énol en tandem. Autrement dit, il serait possible de désymétriser de façon diastéréosélective la diénone prochirale **134**, de façon à obtenir, après carbopalladation, un tétracycle **135** pour lequel tous les centres asymétriques seraient contrôlés.

**Aza-Michael/Éther d'énol : Première génération**

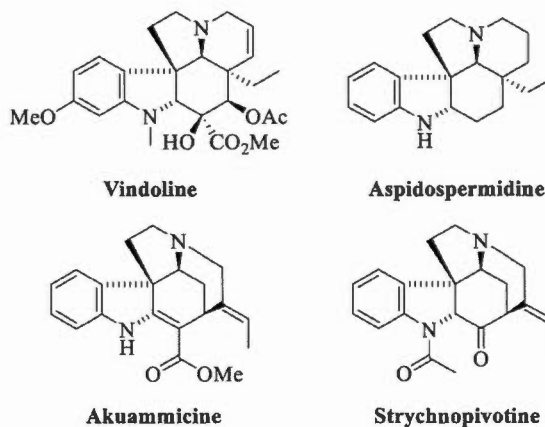


**Aza-Michael/Éther d'énol : Seconde génération**



**Figure 4.1** Une nouvelle approche diastéréosélective

L'auxiliaire chiral mentionné ci-dessus est constitué d'un amide et fait partie d'une fonction héli-cétal. Cette partie de la molécule est donc amovible et son hydrolyse conduirait à un composé comportant à la fois une indoline déprotégée et une cétone. Une telle approche ouvrirait donc des voies vers la synthèse d'alcaloïdes pentacycliques tels que la Vindoline, l'Aspidospermidine, l'Akuammicine ou la Strychnopivotine, **Figure 4.2**.

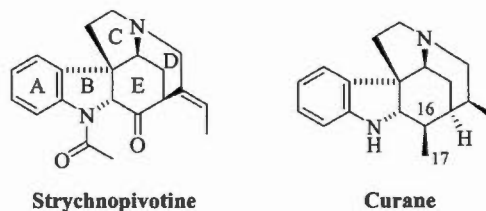


**Figure 4.2** Quelques exemples d'alcaloïdes pentacycliques

Le projet présenté dans ce chapitre porte sur le développement d'une synthèse totale asymétrique de la Strychnopivotine.

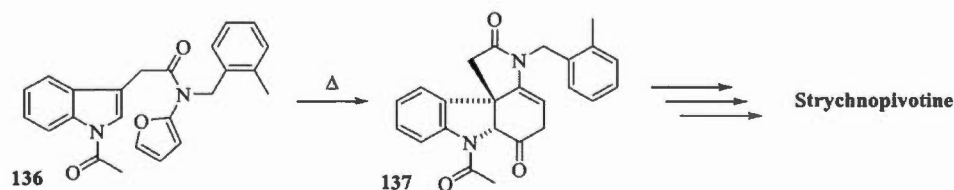
#### 4.1.2 Généralités sur la Strychnopivotine

La Strychnopivotine est un alcaloïde indolique pentacyclique naturel du genre *Strychnos*. Elle a été isolée et caractérisée pour la première fois à partir d'écorces de racines d'une plante nommée *Strychnos variabilis* par le groupe d'Angenot en 1980.<sup>[48]</sup> Comme la majorité des alcaloïdes du genre *Strychnos*, son squelette est très proche de celui du curane, **Figure 4.3**. Toutefois, une des particularités de la Strychnopivotine est l'absence de carbone C<sub>17</sub>, qui est remplacé par un oxygène (cétone).



**Figure 4.3** Structure de la Strychnopivotine

Contrairement à d'autres alcaloïdes tels que la Strychnine ou l'Aspidospermidine, la Strychnopivotine n'a reçu que très peu d'intérêt de la part de la communauté scientifique. En effet, ses propriétés biologiques ne sont toujours pas connues. Par ailleurs, avant de débiter le présent projet, la configuration absolue de ce composé naturel restait incertaine, puisque aucune étude cristallographique n'avait été effectuée par le groupe du Pr. Angenot. Seules les valeurs de dichroïsme circulaire ainsi qu'un spectre RMN ont été reportés dans leurs travaux.<sup>[48]</sup> En outre, si quelques groupes ont reportés leurs travaux visant la synthèse de ce composé ou de son squelette<sup>[49]</sup>, il n'existe qu'une synthèse totale de Strychnopivotine sous sa forme racémique. Cette synthèse a été achevée par le groupe de Padwa en 2008<sup>[50]</sup> et utilise comme étape clé une cascade de cycloaddition [4+2]/réarrangement pour convertir l'indole **136** en polycycle **137**, **Figure 4.4**.



**Figure 4.4** Étape clé de la synthèse de Padwa

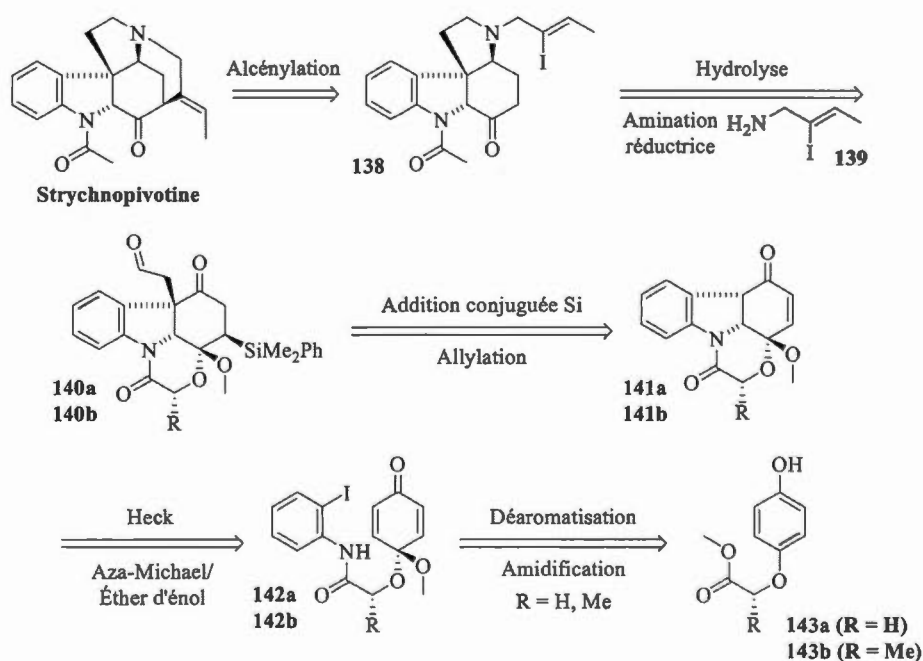
Une synthèse énantiosélective de la Strychnopivotine reste donc nécessaire pour, dans un premier temps, valider, ou corriger sa configuration absolue, et dans un second envisager l'évaluation de ses propriétés biologiques ou celle d'analogues.

#### 4.2 Synthèse énantiosélective de la (-)-Strychnopivotine

Ce projet a été effectué en deux temps : Tout d'abord, une synthèse de la (±)-Strychnopivotine a été mise au point. Cette synthèse nous a servi de base et de modèle pour l'élaboration de la synthèse énantiosélective de la (-)-Strychnopivotine.

### 4.2.1 Analyse rétrosynthétique

Comme indiqué dans la **Figure 4.5**, la Strychnopivotine est obtenue par fermeture du cycle D par une carbopalladation de type Heck. Une double amination réductrice permet de générer le cycle pyrrolidinique C à partir du tétracycle dicarbonylé **140** et de l'allylamine iodée **139**<sup>[51]</sup>, et l'auxiliaire est hydrolysé pour libérer la cétone et l'indoline. Le tétracycle **140** est produit par allylation du squelette **141** et addition conjuguée d'un silicium sur l'accepteur de Michael. Les raisons de l'introduction de ce groupement fonctionnel sont détaillées dans la suite de ce chapitre. Le cycle B de la Strychnopivotine est construit par enchaînement d'une réaction d'aza-Michael/Éther d'énol suivie d'une carbopalladation de type Heck à partir de la diénone **142**. Il est utile de noter que lorsque l'auxiliaire porte un centre asymétrique, la cyclisation est rendue diastéréosélective. Cette diénone **142** est finalement générée par amidification de l'ester **143** suivie d'une déaromatisation du phénol.

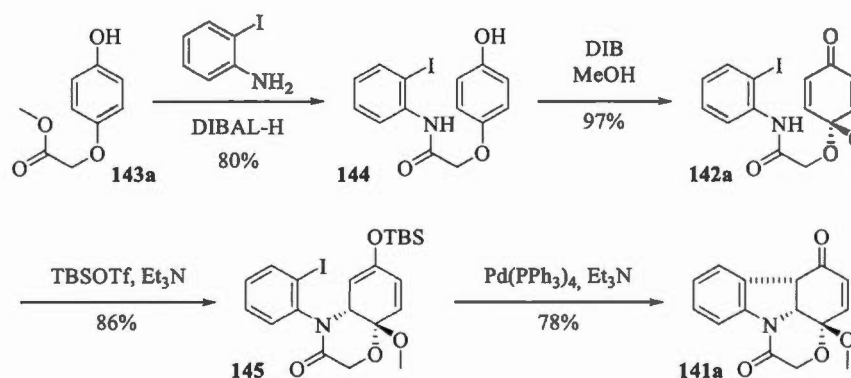


**Figure 4.5** Analyse rétrosynthétique de la Strychnopivotine

Afin de tester la pertinence de la stratégie, il a été décidé dans un premier temps de construire la molécule sous sa forme racémique ( $R = H$ , **Figure 4.5**). Les efforts se sont ensuite tournés vers le développement de la synthèse asymétrique de la Strychnopivotine.

#### 4.2.2 Synthèse racémique – Étude modèle

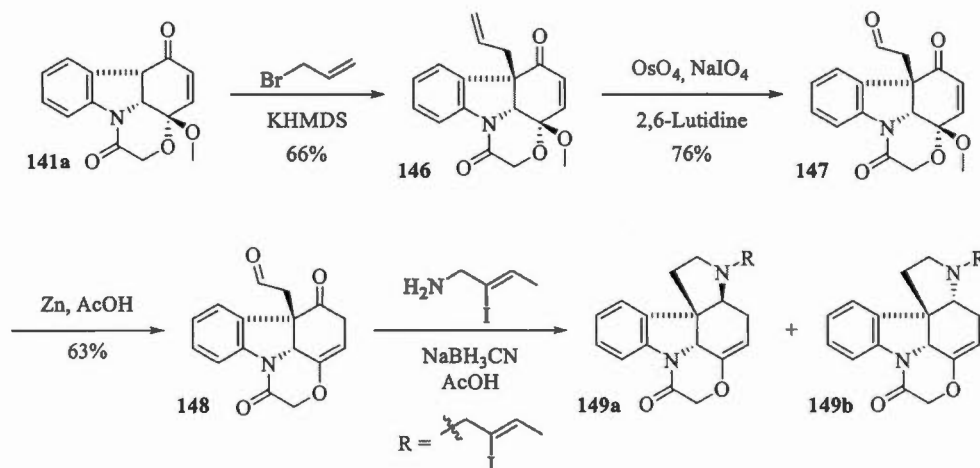
La synthèse débute par l'amidification de l'ester **143a** par réaction avec le sel d'aluminium de la 2-iodoaniline, produisant ainsi l'amide **144** avec un rendement de 80%, **Figure 4.6**. Le phénol est ensuite déaromatisé en présence de DIB dans le méthanol afin de générer la diénone **142a** (97%). Cette dernière est subséquemment mise à réagir avec du TBSOTf en milieu basique afin de réaliser la réaction d'aza-Michael/Éther d'énol en tandem et générer le bicyclic **145** sous forme d'un mélange d'atropoisomère avec un rendement de 86%. Une carbopalladation de type Heck utilisant du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  comme source du palladium permet finalement de fermer le cycle B (78%).



**Figure 4.6** Création du cycle B de la Strychnopivotine

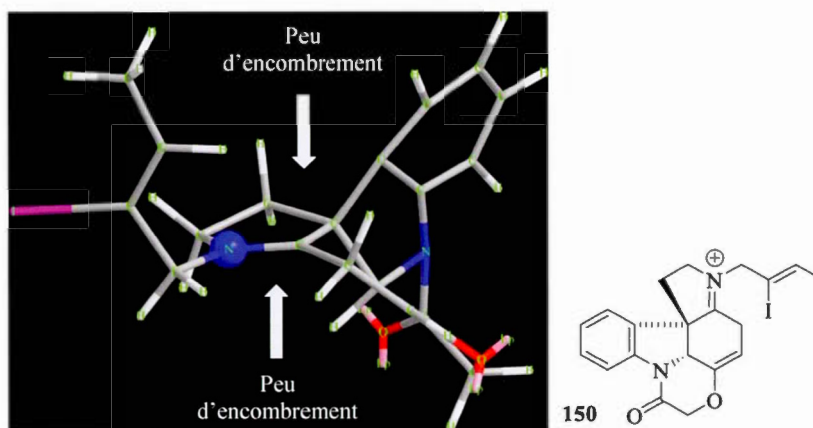
À ce stade de la synthèse, il est nécessaire de préparer la molécule pour la construction des cycles C et D. Pour ce faire, le tétracycle **141a** est tout d'abord allylé en présence de KHMDS comme base et de bromure d'allyle, permettant ainsi la

formation du centre quaternaire désiré de la molécule **146** avec un rendement de 66%, **Figure 4.7**. Les conditions de Lemieux-Johnson sont ensuite utilisées pour générer l'aldéhyde **147** (76%), qui est ensuite engagé dans un procédé d'isomérisation réductrice afin de produire l'intermédiaire **148** avec 63% de rendement. Une réaction de double amination réductrice entre **148** et l'allylamine primaire **139** est finalement appliquée dans le but de former le cycle C de la Strychnopivotine. Toutefois, dans ces conditions, comme dans le cas de la synthèse de l'Isostrychnine précédemment décrite, on constate que la réaction n'est pas diastéréosélective. En effet, on récupère ici un mélange d'épimères **149a/149b** en ratio 1:1.



**Figure 4.7** Premier essai de construction du cycle C

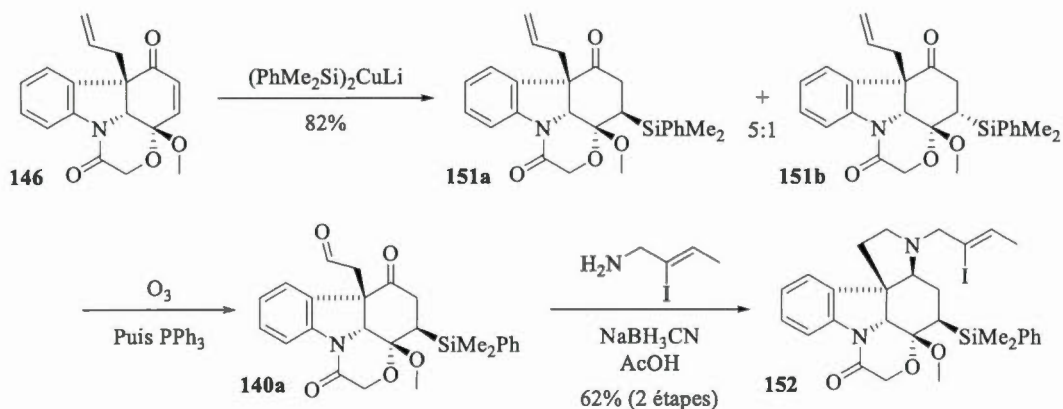
Une cause possible de ce manque de stéréosélectivité de la réaction de double amination réductrice est la présence d'un enchainement de carbones  $\text{sp}^2$  dans le cycle E, et notamment ceux qui constituent l'éther d'énol du composé **148**. Ces centres pourraient rigidifier et aplatir le squelette de la molécule et ainsi limiter la différenciation des faces de l'iminium formé entre l'amine et la cétone, **Figure 4.8**.



**Figure 4.8** Modélisation de l'intermédiaire **150**

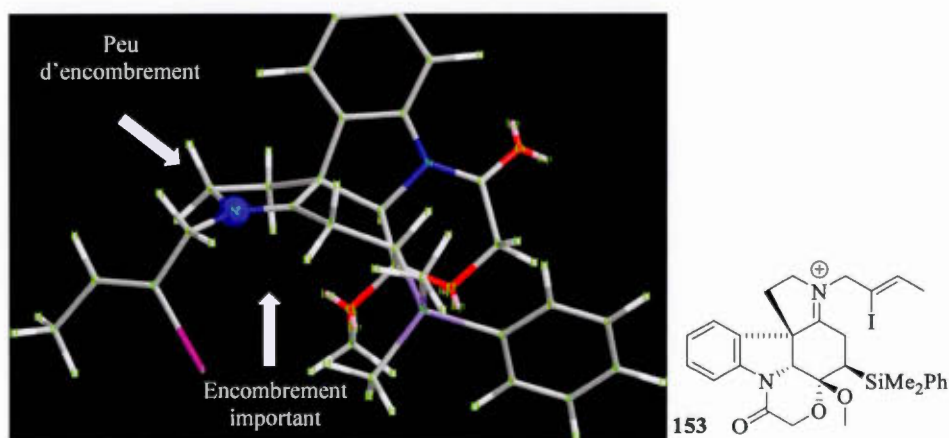
Dans le but de favoriser un état de transition qui mènerait à l'isomère désiré, il a été envisagé d'introduire un groupement  $\text{SiPhMe}_2$  (à la fois volumineux et facilement amovible) par addition de Michael sur l'accepteur **146**. De cette façon, on remplacerait l'enchaînement d'atomes hybridés  $\text{sp}^2$  par plusieurs centres  $\text{sp}^3$ , ce qui confèrerait plus de flexibilité à la structure. De plus, l'encombrement stérique généré par ce groupement silylé pourrait permettre de discriminer une des faces de l'iminium lors de la réduction. L'énone **146** est donc mise à réagir avec un cuprate développé par le groupe de Fleming<sup>[52]</sup>, produisant ainsi un mélange inséparable d'intermédiaires **151a** et **151b** avec 82% de rendement et un ratio 5:1 en faveur du composé **151a** (Configuration relative déterminée par analyse NOE). La fonction aldéhyde nécessaire à la construction du cycle C est par la suite générée par ozonolyse du mélange **151a/151b**, et la réaction de double amination réductrice est réalisée. Après séparation des isomères dérivés de l'addition du cuprate, on obtient cette fois-ci le composé **152** avec 62% de rendement sur deux étapes. Cet intermédiaire présente la configuration de jonction de cycle désirée.





**Figure 4.9** Construction du cycle C par amination réductrice stéréosélective

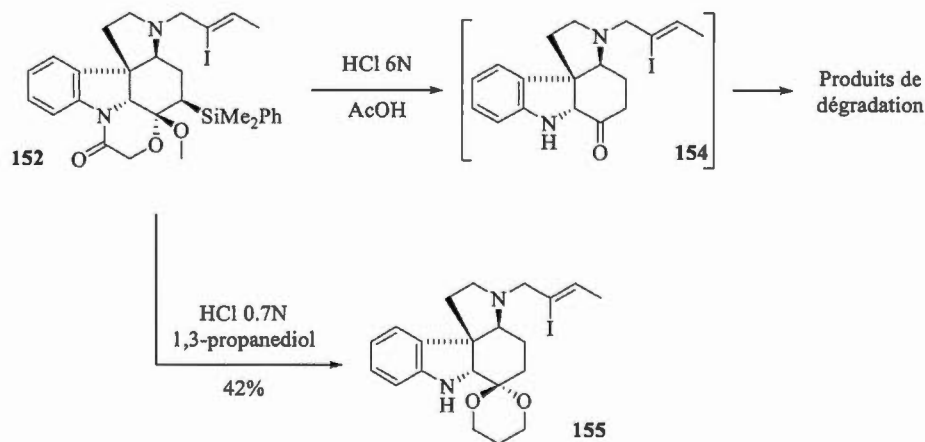
La modélisation (Logiciel Chem3D) présentée en **Figure 4.10** permet d'expliquer la stéréosélectivité observée. On constate que cette fois, une des faces de l'iminium est encombrée à la fois par le méthyle du méthoxy et un des méthyles du groupement silylé. L'autre face est plus accessible ; la réduction est donc contrôlée.



**Figure 4.10** Modélisation de l'iminium 153

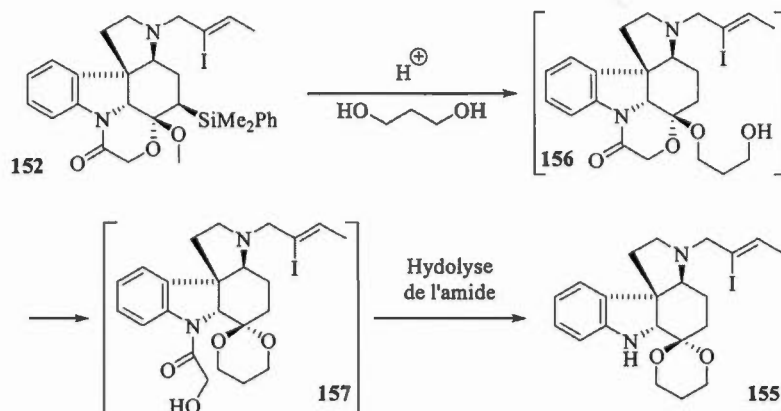
La suite de la synthèse prévoit l'hydrolyse de l'auxiliaire amide-cétal et la coupure du groupement silylé afin de libérer une indoline et une fonction cétone. Pour se faire, le composé 152 a tout d'abord été traité en conditions acides aqueuses, **Figure 4.11**.

Toutefois, dans ces conditions, seul un mélange complexe de produits de dégradation a pu être récupéré. Des modifications effectuées aux conditions réactionnelles (substitution de la source d'acide ou du solvant, modification de la température ou du temps de réaction) n'ont pas permis d'améliorer les résultats. Cependant, lors du suivi réactionnel par spectrométrie de masse, des pics correspondant au produit désiré ont pu être mesurés. Ces analyses nous ont laissé penser que le produit **154** est effectivement généré mais qu'il se dégrade aussitôt dans ces conditions. Afin de contourner ce problème de dégradation, il a été envisagé de transformer le composé **152** en un intermédiaire dont la cétone est protégée sous forme d'un nouveau cétal. Pour se faire, l'hydrolyse de **152** est conduite dans le 1,3-propanediol anhydre comportant du HCl à une concentration de 0.7N. Dans ces conditions, on génère l'indoline **155** avec un rendement de 42%.



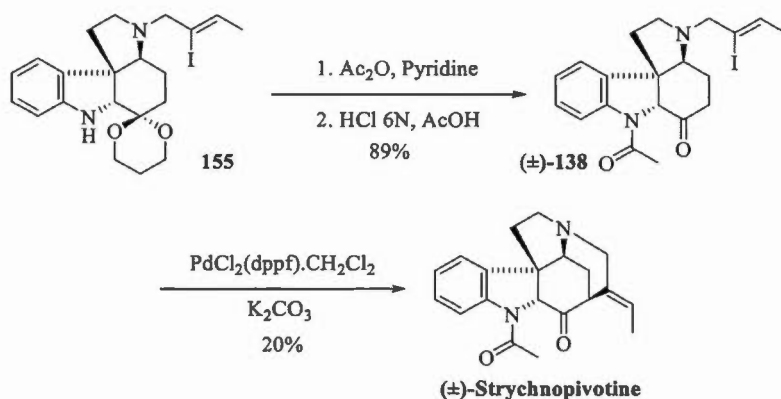
**Figure 4.11** Hydrolyse de l'auxiliaire amide-cétal

Le mécanisme proposé pour cette trans-cétalisation/hydrolyse de l'amide est expliqué dans la **Figure 4.12**. Dans un premier temps, on formerait un produit intermédiaire de type **156**, qui pourrait cycliser de façon intramoléculaire, générant ainsi le cétal **157**. Une fois le lactame ouvert, et seulement à ce moment, son hydrolyse serait rendue possible, et l'attaque de propanediol conduirait à l'indoline souhaitée **155**.



**Figure 4.12** Mécanisme proposé pour l'hydrolyse de l'amide

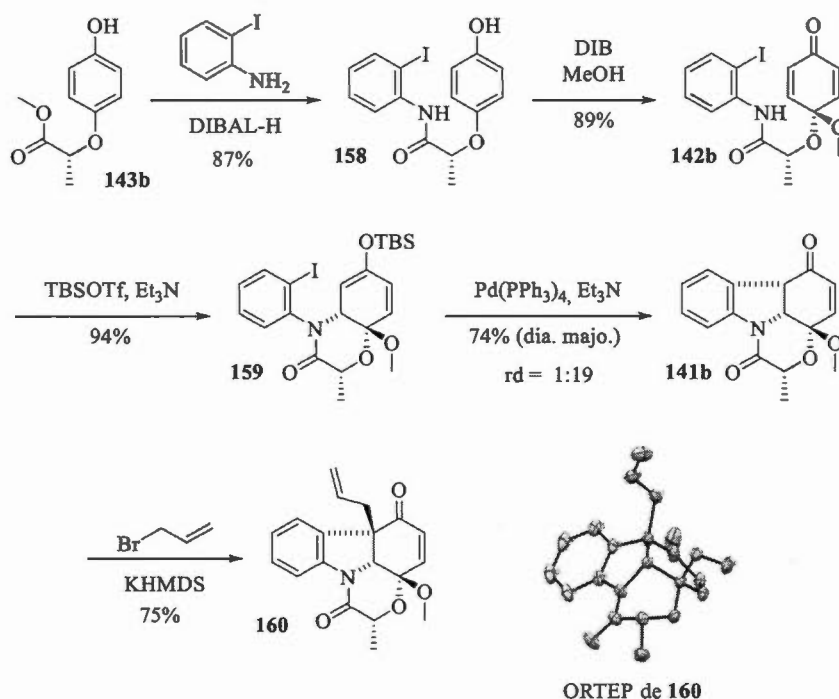
Une fois le composé **155** en main, l'acétamide est produit par acétylation de l'indoline en présence d'anhydride acétique et de pyridine comme base, **Figure 4.13**. La fonction cétone est subséquemment déprotégée en milieu acide aqueux, délivrant ainsi le précurseur de cyclisation **138a** avec un rendement de 89% sur les deux étapes. Finalement, la fermeture du cycle D est effectuée par une réaction de d'alcénylation d'énolate inspirée des travaux du groupe d'Overman sur la synthèse de la (+)-Minfiensine.<sup>[53]</sup> Cette transformation permet ainsi de conclure la synthèse en 12 étapes de la (±)-Strychnopivotine avec un rendement de 20%.



**Figure 4.13** Fin de synthèse de la (±)-Strychnopivotine

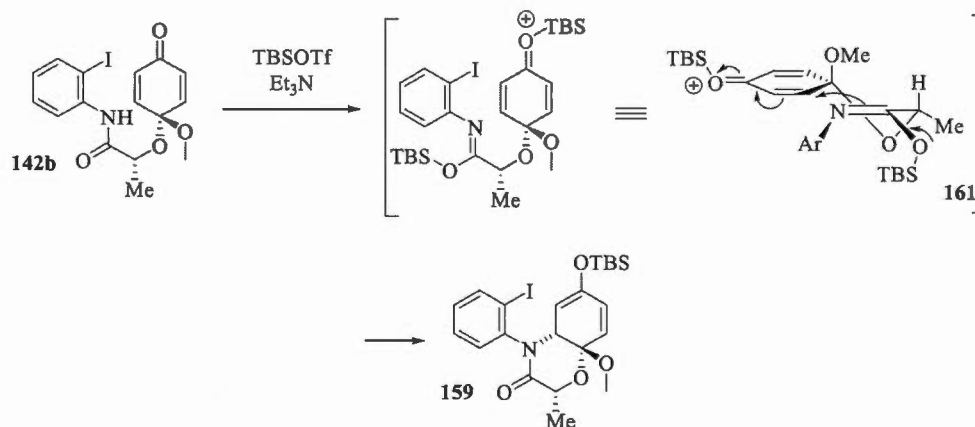
#### 4.2.3 Mise au point d'une synthèse asymétrique

Une fois la voie de synthèse tracée et sa viabilité prouvée, il est nécessaire de développer une version asymétrique. Pour cela, le premier réactif **143a** précédemment utilisé a été substitué par le phénol **143b**, qui comporte un centre asymétrique contrôlé sur la chaîne latérale, **Figure 4.14**. Une amidification permet de convertir **143b** en amide **158** avec 87% de rendement, et le phénol est déaromatisé en présence de DIB dans le méthanol pour générer la diénone **142b** (89%). Cette diénone est ensuite engagée dans le processus d'aza-Michael/éther d'énol pour produire **159** avec un rendement de 94%. Du fait de la présence d'atropoisomères, il est impossible à ce stade de déterminer le ratio diastéréoisomérique. La carbopalladation de Heck est donc subséquemment réalisée, produisant ainsi le tétracycle **141b**. L'analyse des spectres RMN montre un mélange de deux diastéréoisomères en ratio estimé à environ 1:19 (estimation réalisée par RMN 300 MHz). Après séparation, on récupère l'isomère majoritaire avec un rendement de 74%. Une allylation régio- et stéréosélective permet finalement d'obtenir l'intermédiaire **160** avec un rendement de 75%. Une analyse structurale par rayons X effectuée sur un échantillon de cristaux de composé **160** nous a permis de déterminer la configuration absolue des centres asymétriques de la molécule. On remarque notamment que le méthyle de l'auxiliaire chiral est en relation *trans* avec le méthoxy de l'hémi-cétal et que les configurations des centres asymétriques sont celles requises pour la synthèse de la cible.



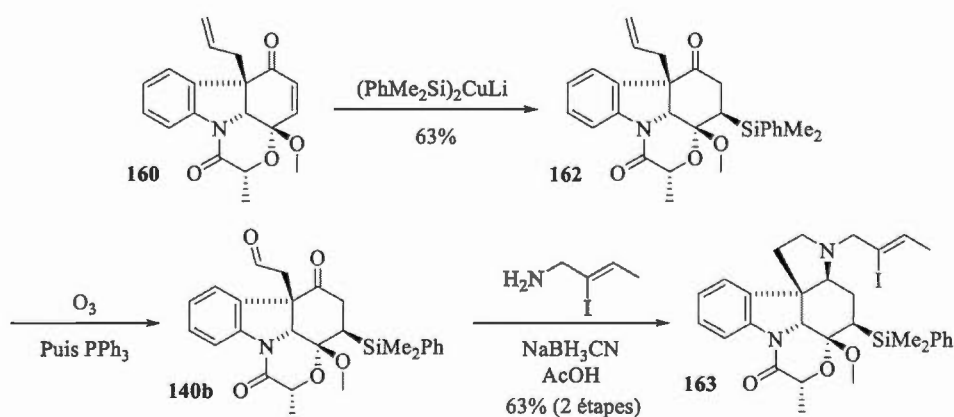
**Figure 4.14** Synthèse du tétracyclique clé **141b** asymétrique et ORTEP de **160**

Le mécanisme proposé pour expliquer la stéréosélectivité de la désymétrisation de la diénone débiterait par la formation d'une imino-éther **161**, **Figure 4.15**. L'atome d'azote attaquerait ensuite la diénone selon un état de transition de type demi-chaise pour lequel le méthyle de l'auxiliaire chirale serait placé en position équatoriale de façon à minimiser les interactions stériques 1,3-diaxiales avec le méthoxy. Cette configuration serait rendue possible par la présence d'un groupement oxygéné (OTBS) sur l'imino-éther qui aurait moins d'impact sur les interactions A<sup>1,2</sup> et A<sup>1,3</sup> qu'un groupement carboné par exemple. Il est également à noter qu'un effet de type Felkin entre la  $\sigma^*$  de la liaison OMe et la  $\pi^*$  de l'énone dirigerait l'attaque de l'azote sur la face *Re* de l'insaturation activée (Face du dessous présentée sur l'état de transition **161**).



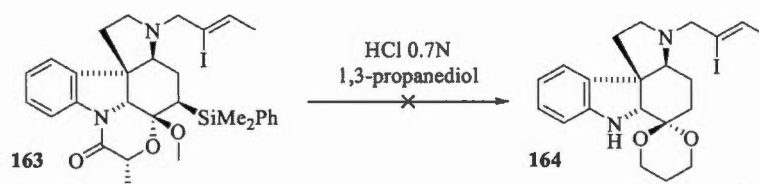
**Figure 4.15** Mécanisme proposé pour la cyclisation diastéréosélective

Comme pour la version racémique, la synthèse est poursuivie par l'addition conjuguée du groupement silylé sur l'accepteur de Michael **160**, de façon à générer le composé **162** comme seul diastéréoisomère (observé par RMN 300 MHz) avec un rendement de 63%, **Figure 4.16**. Une ozonolyse effectuée sur **162** conduit à l'aldéhyde **140b** qui est directement engagé dans la réaction de double amination réductrice, fournissant l'intermédiaire avancé **163** avec un rendement de 63% sur les deux étapes.



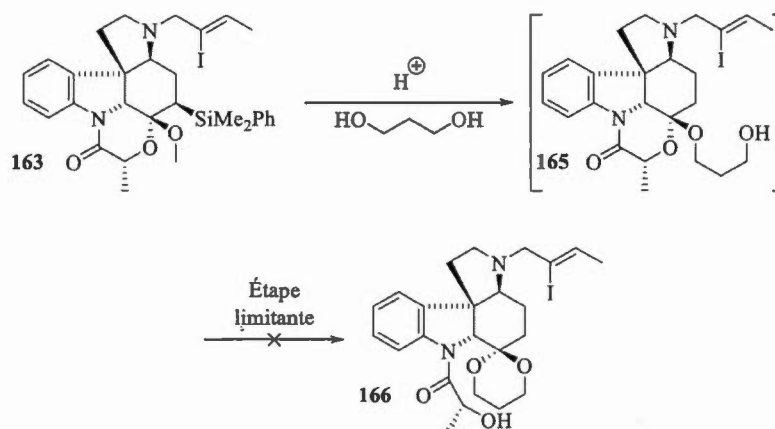
**Figure 4.16** Synthèse de l'intermédiaire avancé asymétrique **163**

À ce point de la synthèse, il est nécessaire d'hydrolyser l'auxiliaire chiral ainsi que le groupement silylé, de façon à libérer l'indoline et préparer la molécule pour la fermeture du cycle D. Dans un premier temps, l'intermédiaire **163** a été mis à réagir dans les conditions préalablement optimisées sur la version racémique (voir sous-section 4.2.2), **Figure 4.17**. Néanmoins, cette transformation s'est avérée inefficace, un lactame ou des produits de dégradation étant récupérés en fin de réaction.



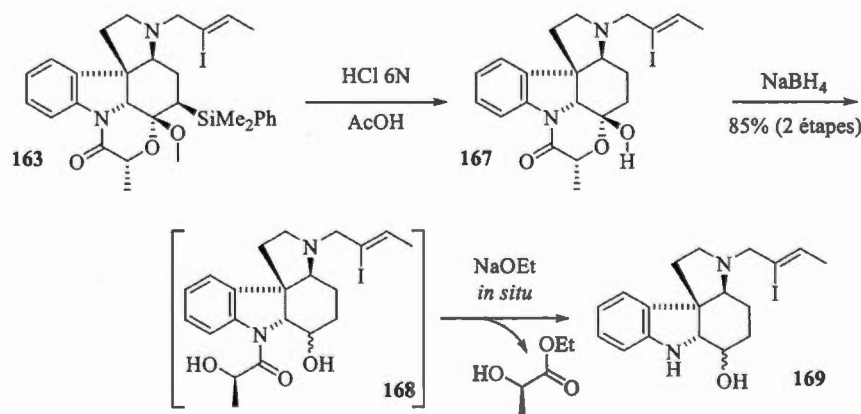
**Figure 4.17** Essai d'hydrolyse de l'auxiliaire chiral

Dans la version racémique, nous avons supposé que l'amide ne pouvait être hydrolysé qu'après l'ouverture de l'auxiliaire (voir **Figure 4.12** de la sous-section 4.2.2). Or, selon nous, pour la version asymétrique, l'encombrement dû au méthyle empêcherait l'estérification de l'auxiliaire chiral, **Figure 4.18**.



**Figure 4.18** Échec des conditions de l'hydrolyse de l'auxiliaire

Afin de forcer l'ouverture du cycle de l'auxiliaire chiral, il a été envisagé dans un premier temps de former un héli-cétal, théoriquement en équilibre avec une cétone, qui pourrait être réduit dans un second temps en alcool secondaire. Pour se faire, le composé **163** subit tout d'abord une hydrolyse acide aqueuse (il est nécessaire ici de contrôler le temps et la température de réaction afin de ne pas dégrader la molécule), conduisant à l'héli-cétal **167**, **Figure 4.19**. Ce dernier est ensuite directement traité avec du  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol. Dans ces conditions, en plus de générer un mélange d'épimères au niveau de l'alcool secondaire, on constate également la déprotection de l'indoline; autrement dit, l'auxiliaire chiral est entièrement retiré de la molécule. Ce phénomène est probablement dû à la présence dans le milieu réactionnel de  $\text{NaOEt}$  résultant de la réaction entre le  $\text{NaBH}_4$  et l' $\text{EtOH}$ , qui est capable, une fois la réduction de la cétone effectuée et l'auxiliaire ouvert, d'attaquer l'amide. Ce résultat vient donc confirmer l'hypothèse émise concernant la stabilité de l'auxiliaire quand il est sous forme cyclique.

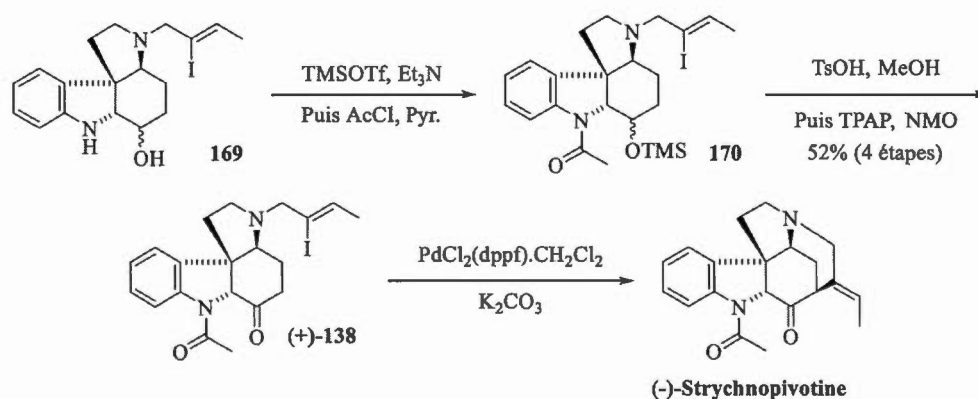


**Figure 4.19** Hydrolyse et réduction de l'héli-cétal

Afin de terminer la synthèse en retombant sur un intermédiaire commun avec celle racémique, le mélange d'alcool **169** est tout d'abord protégé à l'aide d'un TMS. L'indoline est subséquemment acylée en présence de chlorure d'acétyle et de pyridine comme base, conduisant au composé **170**, **Figure 4.20**. Les alcools sont par la suite



déprotégés en conditions acides et oxydés selon les conditions de Ley-Griffith<sup>[54]</sup>, produisant ainsi la cétone **(+)-138** avec un rendement de 52% sur les quatre étapes. Ce composé **(+)-138** est un intermédiaire commun avec notre synthèse racémique précédemment développée, mais cette fois-ci, il est obtenu sous sa forme énantiopure. La (-)-Strychnopivotine est finalement générée avec un rendement de 20% par une réaction de carbopalladation effectuée à l'aide de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme base, qui permet de fermer le cycle D de la cible.



**Figure 4.20** Synthèse totale asymétrique de la (-)-Strychnopivotine

Le dichroïsme circulaire effectué sur notre composé synthétique révèle un effet Cotton positif à 253 nm ( $\Delta\epsilon_{253} \approx +28.5$ ) et un effet Cotton négatif à 298 nm ( $\Delta\epsilon_{298} \approx -10$ ). Ces données expérimentales sont en accord avec les valeurs reportées dans la littérature ( $\Delta\epsilon_{252} = +28.8$  et  $\Delta\epsilon_{298} = -8.8$ )<sup>[47]</sup> et nous prouvent que notre (-)-Strychnopivotine synthétique représente le même énantiomère que le produit naturel extrait. Ce résultat, cumulé à la détermination de la configuration absolue de l'intermédiaire **160**, nous permet d'affirmer que la structure proposée par le groupe d'Angenot est exacte.

### 4.3 Conclusion

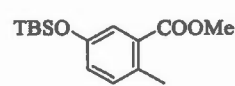
En conclusion, la première synthèse asymétrique de la (-)-Strychnopivotine a été réalisée en 15 étapes. La stratégie de synthèse est basée sur une désymétrisation de diénone par réaction d'aza-Michael/éther d'énol diastérosélective en cascade dirigée par un auxiliaire chirale dérivé de l'acide lactique. La synthèse inclut également une déaromatisation de phénol, une addition conjuguée stéréosélective d'un dérivé silylé, une double amination réductrice stéréosélective ainsi que deux carbopalladation de type Heck comme étapes clés. Une analyse structurale d'un cristal d'un intermédiaire avancé ainsi que la comparaison des valeurs obtenues par dichroïsme circulaire avec celles reportées dans la littérature ont permis de valider la configuration absolue du produit naturel, qui correspond à celle proposée lors de son extraction. Finalement, ces travaux ont fait l'objet d'une publication scientifique<sup>[55]</sup> qui a de plus été mise en avant par un article paru dans la série SYNFACTS.<sup>[56]</sup>

## ANNEXE A

### PARTIE EXPÉRIMENTALE : POLYCYCLISATIONS-PINACOL OXYDANTES : SYNTHÈSE DU SQUELETTE PRINCIPAL DES KAURANES ET AVANCEMENT SUR LA SYNTHÈSE DU 3-OXO-KAURAN-17-OL

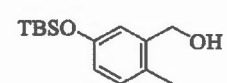
Unless otherwise indicated,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), td (triplet of doublets), q (quartet), p (pentuplet), m (multiplet), and further qualified as app (apparent), br (broad), c (complex). Coupling constants,  $J$ , are reported in Hz. Mass spectra ( $m/e$ ) were measured in the electrospray (ESI) mode.

#### Methyl 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbenzoate :

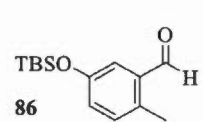
 To a solution of commercially available 2-methyl-5-hydroxybenzoic acid (5 g, 1.00 eq, 32.87 mmol) in methanol (150 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added dropwise  $\text{SOCl}_2$  (5.96 mL, 2.5 eq, 82.18 mmol). The resulting solution was then refluxed for 5h and was cooled to room temperature. Solvent and  $\text{SOCl}_2$  were removed under vacuum to afford crude methyl 3-hydroxy-6-methylbenzoate. The later was dissolved in anhydrous DMF (33 mL) under argon atmosphere and the solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$ . Imidazole (5.37 g, 2.40 eq, 78.96 mmol) was added, followed by TBS-Cl (5.95 g, 1.20 eq, 39.48 mmol). The solution was stirred for 1h at room temperature. The solution was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) and sat. aq. NaCl (100 mL) was added. Phases were separated and the organic layer

was washed again with sat. aq. NaCl (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 3:2) to afford pure methyl 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbenzoate as a colorless oil (9.13 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). <sup>1</sup>H NMR data are in accordance with the literature (PCT Int. Appl., 2006063805, 22 Jun 2006).

**(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)methanol :**

 To a solution of methyl 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbenzoate (9.13 g, 1.00 eq, 32.55 mmol) in anhydrous THF (263 mL) at 0°C under argon atmosphere was added LiAlH<sub>4</sub> (1.87 g, 1.52 eq, 49.35 mmol) by portions. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 5h. The suspension was cooled to 0°C and sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) was added. The suspension was filtered over silica gel (hexanes/EtOAc, 1:1) to remove aluminum derivatives and the filtrate was concentrated under vacuum to afford pure (5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)methanol as a colorless oil (8.14 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). <sup>1</sup>H NMR data are in accordance with the literature (PCT Int. Appl., 2006063805, 22 Jun 2006).

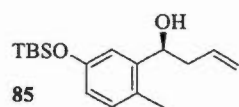
**5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbenzaldehyde 86:**

 To a solution of (5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)methanol (8.14 g, 1.00 eq, 32.24 mmol) in anhydrous DCM (322 mL) at room temperature under argon atmosphere in presence of molecular sieve was added activated MnO<sub>2</sub> (85%, 24.7 g, 7.50 eq, 242 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h and was then filtered over silica gel (EtOAc) to remove MnO<sub>2</sub> and molecular sieve. Solvent were

removed under vacuum to afford pure 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbenzaldehyde **86** as an orange oil (8.00 g, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.2$ , 2.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).  $^1\text{H}$  NMR data are in accordance with the literature (PCT Int. Appl., 2006063805, 22 Jun 2006).

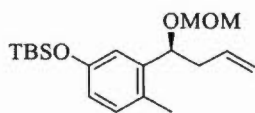
**(S)-1-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)but-3-en-1-ol (96% ee)**

**85:**



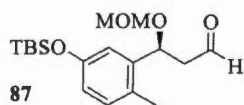
A mixture of AgOTf (150 mg, 0.05 eq, 0.58 mmol) and (*S*)-Binap (364 mg, 0.05 eq, 0.58 mmol) was stirred in dry THF (18 mL) under argon atmosphere and exclusion of direct light at room temperature for 10 min. To the resulting solution was added a solution of aldehyde **86** (2928 mg, 1.00 eq, 11.69 mmol) in dry THF (18 mL) and allyltributyltin (3.81 mL, 1.05 eq, 12.28 mmol) was added dropwise at  $-20^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 12 hours at this temperature and then a solution of 40 mL of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford 2.98 g (87%) of the desired compound **85** as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.66 (dd,  $J=8.2$ , 2.6, 1H), 5.85 (ddt,  $J=17.1$ , 10.1, 7.1, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.91 (dd,  $J=8.0$ , 4.5, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 154.1, 143.2, 134.8, 131.2, 126.9, 118.8, 118.3, 117.0, 69.7, 42.6, 25.8, 18.3, -4.34, -4.3; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H} - [\text{H}_2\text{O}]$ ) $^+$ : 275.1826, found: 275.1821;  $[\alpha]_D$  (25 $^\circ\text{C}$ ,  $c = (12.2 \text{ mg}/2\text{mL})$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -33.2 $^\circ$ .

**(S)-tert-butyl(3-(1-(methoxymethoxy)but-3-en-1-yl)-4-methylphenoxy)-dimethylsilane:**



To a solution of compound **85** (6 g, 1.00 eq, 20.50 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added Hunig's base (10.71 mL, 3.00 eq, 61.50 mmol) followed by chloromethyl methyl ether (9.34 mL, 6.00 eq, 123 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then a solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 60 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 95:5) to afford 6.9 g (95%) of the desired protected compound as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.95 - 6.67 (m, 2H), 5.86 (ddt,  $J$ =17.1, 10.1, 7.0, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.87 (dd,  $J$ =8.0, 5.1, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.60 - 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 154.1, 140.9, 135.0, 131.2, 128.1, 119.1, 117.9, 117.1, 94.1, 73.6, 55.5, 41.6, 25.8, 18.4, 18.31, -4.4; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H} - [\text{H}_2\text{O}]^+$ ): 319.2088, found: 319.2094;  $[\alpha]_D^{25}$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $c$  = (27.2 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -116.9°.

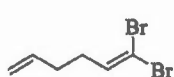
**(S)-3-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-3-(methoxymethoxy)propanal **87**:**



To a solution of the above protected alcohol (8.39 g, 1.00 eq, 24.95 mmol) in DCM (705 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was performed an ozonolysis. The resulting solution was degazed with  $\text{N}_2$  and  $\text{Et}_3\text{N}$  (16.83 mL, 5.00 eq, 124.77 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and a solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 75 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was filtrated on a plug of silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 4:1) and concentrated under reduced pressure to afford 7.9 g (94%) of the desired compound

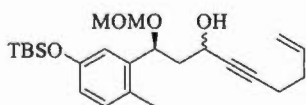
**87** as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.80 (dd,  $J$ =2.6, 1.3, 1H), 6.96 (d,  $J$ =8.2, 1H), 6.88 (d,  $J$ =2.6, 1H), 6.64 (dt,  $J$ =6.5, 3.2, 1H), 5.35 (dd,  $J$ =9.5, 3.6, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.57 (ddd,  $J$ =16.5, 3.5, 1.2, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 200.3, 154.2, 139.4, 131.6, 127.8, 119.6, 117.7, 94.1, 69.0, 55.8, 50.2, 25.7, 18.2, 18.1, -4.4; **HRMS** (ESI): Calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$  : 356.2252, found : 356.2238;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (16.4 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -132.2°.

**1,1-dibromohexa-1,5-diene :**



Allyl vinyl ether (956.6 mg, 1.00 eq, 11.4 mmol) was stirred in a sealed tube at 150°C for 24 hours. The resulting product was used without further purification. To a solution of anhydrous carbon tetrabromide (7.54 g, 2.00 eq, 22.8 mmol) in anhydrous DCM (11 mL) at 0°C was added  $\text{PPh}_3$  (11.93 g, 4.00 eq, 45.5 mmol) by portions. After 30 minutes, the above crude aldehyde was added dropwise to the mixture. After stirring for 2 hours at room temperature, the resulting mixture was quenched by a slow addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). The mixture was filtrated over silica gel (hexanes/EtOAc, 93:7) and concentrated under reduced pressure to afford 2.15 g (79%) of the desired compound.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.45 – 6.34 (m, 1H), 5.89 – 5.70 (m, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.0, 137.0, 115.9, 89.2, 32.4, 31.9.

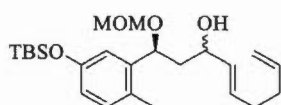
**(1S)-1-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-1-(methoxymethoxy)non-8-en-4-yn-3-ol :**



To a solution of 1,1-dibromohexa-1,5-diene (10.4 g, 1.87 eq, 43.7 mmol) in dry THF (119 mL) at -78°C under argon atmosphere was added  $n\text{-BuLi}$  (35 mL at 2.5 M, 3.74 eq, 87.37 mmol). The solution was stirred for 30 minutes and a solution of aldehyde **89** (7.9 g, 1.00 eq, 23.36 mmol) in dry THF (33 mL) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred for 8 hours at this same temperature and then a solution of 50 mL

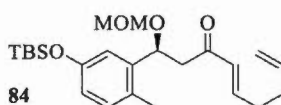
of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 85:15) to afford 8.37 g (86%) of the desired propargylic alcohol as a yellow oil as a diastereoisomeric mixture (2:3). **HRMS** (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 441.2437, found : 441.2431.

**(1S,E)-1-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-1-(methoxymethoxy)nona-4,8-dien-3-ol :**



To a solution of the above propargylic alcohol (1.89 g, 1.00 eq, 4.51 mmol) in anhydrous THF (45 mL) was added  $\text{LiAlH}_4$  (428 mg, 2.50 eq, 11.27 mmol) by portions. The solution was refluxed for 1 hour and sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) was added at 0°C. The slurry solution was filtered over celite (EtOAc) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 85:15) to afford 1.67 g (88%) of the desired *trans* alkene as a yellow oil as a diastereoisomeric mixture (2/3). **HRMS** (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 443.2594, found : 443.2587.

**(S,E)-1-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-1-(methoxymethoxy)nona-4,8-dien-3-one 84:**

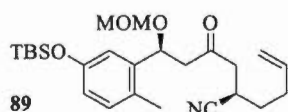


To a solution of the above allylic alcohol (4.21 g, 1.00 eq, 10.00 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) at 0°C was added Dess-Martin periodinane (10.60 g, 2.50 eq, 25 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then a solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) was added, followed by sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc,



9:1) to afford 4.07 g (97%) of compound **84** as yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.96 (d,  $J$ =8.2, 1H), 6.92 (d,  $J$ =2.6, 1H), 6.83 (dt,  $J$ =15.9, 6.6, 1H), 6.65 (dd,  $J$ =8.2, 2.6, 1H), 6.15 (dt,  $J$ =15.8, 1.3, 1H), 5.78 (ddt,  $J$ =16.6, 10.2, 6.4, 1H), 5.35 (dd,  $J$ =9.4, 3.4, 1H), 5.09 – 4.97 (m, 2H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J$ =15.8, 9.4, 1H), 2.62 (dd,  $J$ =15.8, 3.4, 1H), 2.37 – 2.15 (m, 7H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 197.6, 154.2, 147.2, 140.5, 137.0, 131.4, 131.1, 128.1, 119.3, 117.8, 115.8, 94.3, 70.4, 55.8, 47.3, 32.2, 31.8, 25.8, 18.3, 18.3, -4.3; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 441.2432, found: 441.2435;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (27.7 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -88.8°.

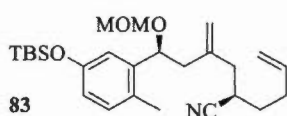
**(R)-2-((S)-4-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-4-(methoxymethoxy)-2-oxobutyl)hex-5-enenitrile **89**:**



Ruthenium complex **88** was placed in a 100 mL round-bottomed flask under argon atmosphere. Anhydrous methanol (0.59 mL, 1.50 eq, 14.57 mmol) was added to this flask (*CAUTION: formation of HCN*), and the mixture was cooled to 0°C. TMS-CN (1.80 mL, 1.48 eq, 14.38 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 15 min. To this solution, anhydrous *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and lithium phenoxyde (1.46 mL at 60 mM in THF, 0.9 mol%, 0.087 mmol) were added at 0°C, and the mixture was stirred for 30 min. Compound **84** (4.07 g, 1.00 eq, 9.72 mmol) was then added dropwise over 5 min, and the reaction mixture was stirred for 12 hours at 0°C. A solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 87:13) to afford 3.12 g (72%) of compound **89** as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.98 (d,  $J$ =8.2, 1H), 6.86 (d,  $J$ =2.6, 1H), 6.67 (dd,  $J$ =8.2, 2.6, 1H), 5.77 (ddt,  $J$ =17.0, 10.2, 6.7, 1H), 5.31 (dd,  $J$ =9.8, 3.3, 1H), 5.17 – 5.01 (m, 2H), 4.46 (q,  $J$ =6.7, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (dq,  $J$ =13.1, 6.6, 1H), 2.98 – 2.71 (m, 3H), 2.54 (dd,

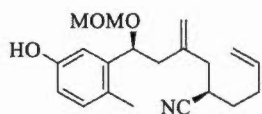
$J=15.7$ , 3.3, 1H), 2.40 – 2.13 (m, 5H), 1.76 – 1.55 (m, 9H), 0.97 (s, 8H), 0.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.8, 154.3, 139.5, 136.2, 131.7, 128.1, 121.4, 119.7, 117.6, 116.6, 94.3, 70.4, 56.1, 49.7, 45.9, 31.2, 31.0, 25.8, 25.4, 18.4, 18.2, -4.3; HRMS (ESI) Calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}^+ \text{NH}_4$ ) $^+$ : 463.2987, found : 463.2986;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (38.6 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -92.1°.

**(R)-2-((S)-4-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylphenyl)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenebutyl)hex-5-enenitrile 83:**



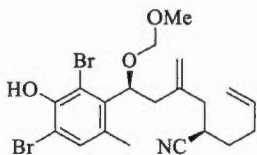
To a solution of compound **89** (483 mg, 1.00 eq, 1.08 mmol) in dry THF (3mL) at -78°C under argon atmosphere was added dropwise (trimethylsilyl)methyl lithium (1.2 mL at 1 M, 1.10 eq, 1.2 mmol) over a period of 3 hours. A solution of 15 mL of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was then added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was used without further purification and diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at 0°C and  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  (0.21 mL, 1.50 eq, 1.64 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 15 minutes and diluted with a solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10) to afford 360 mg (75 %) of external alkene **83**.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.97 (d,  $J=8.2$ , 1H), 6.87 (d,  $J=2.6$ , 1H), 6.66 (dd,  $J=8.2$ , 2.6, 1H), 5.84 – 5.68 (m, 4H), 4.46 (q,  $J=6.7$ , 2H), 3.33 (s, 3H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.50 – 2.13 (m, 9H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 154.1, 141.6, 140.8, 136.3, 131.3, 127.8, 121.6, 119.2, 117.7, 116.4, 115.9, 94.1, 73.4, 55.8, 42.9, 39.1, 31.3, 31.1, 29.5, 25.7, 18.3, 18.2, -4.4; HRMS (ESI) Calc. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+ \text{NH}_4$ ) $^+$ : 461.3194, found : 463.3195;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (44.8 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -68.0°.

**(R)-2-((S)-4-(5-hydroxy-2-methylphenyl)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenebutyl)hex-5-enenitrile :**



To a solution of **83** (1.64 g, 1.00 eq, 3.70 mmol) in MeOH (37 mL) was added  $K_2CO_3$  (1.2g, 2.50 eq, 9.25 mmol). The solution was heated at 60°C for 1 hour and then a solution of 50 mL of sat. aq.  $NH_4Cl$  was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was filtrated over silica gel (hexanes/EtOAc, 7:3) and concentrated under reduced pressure to afford 1.24 g (95%) of the desired phenol as a yellow oil.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (dd,  $J$ =8.2, 2.6, 1H), 5.74 (ddt,  $J$ =17.0, 10.1, 6.7, 1H), 5.14 – 4.98 (m, 4H), 4.92 (dd,  $J$ =8.6, 4.4, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.75 (tt,  $J$ =9.1, 5.7, 1H), 2.50 – 2.09 (m, 9H), 1.77 – 1.55 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 154.6, 141.4, 140.7, 136.2, 131.4, 126.5, 121.7, 116.4, 115.8, 114.5, 112.8, 94.0, 73.5, 55.7, 42.7, 38.8, 31.2, 30.9, 29.3, 18.1; HRMS (ESI) Calc. for  $C_{20}H_{27}NO_3$  ( $M + NH_4$ ) $^+$ : 347.2329, found : 347.2330;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (12.4 mg/2mL),  $CH_2Cl_2$ ) = -88.3°.

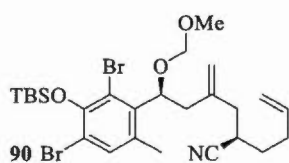
**(R)-2-((S)-4-(2,4-dibromo-3-hydroxy-6-methylphenyl)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenebutyl) hex-5-enenitrile :**



The above phenol (1.24 g, 1.00 eq, 3.70 mmol) was diluted in dry  $CH_2Cl_2$  (30 mL) at 0°C and a solution of NBS (freshly recrystallized in water, 1.38 g, 2.10 eq, 7.4 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (10 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 25 minutes and diluted with a solution of sat. aq.  $Na_2S_2O_3$  (5 mL). The aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 4:1) to afford 1.22 g (68 %) of the desired dibromophenol as yellow oil.  $^1H$  NMR

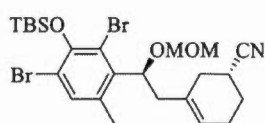
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.25 (s, 1H), 6.03 (br, 1H), 5.75 (ddt,  $J$ =17.1, 10.2, 6.7, 1H), 5.41 (dd,  $J$ =9.8, 4.1, 1H), 5.16 – 4.96 (m, 4H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.67 – 2.13 (m, 10H), 1.75 – 1.65 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 147.2, 140.8, 137.4, 136.0, 134.3, 130.6, 121.1, 115.9, 115.7, 112.9, 108.0, 94.3, 77.4, 55.4, 39.3, 38.1, 31.0, 30.6, 29.2, 19.3; HRMS (ESI) Calc. For C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 503.0539, found : 503.0538; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = (15.7 mg/2mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = -58.7°.

**(R)-2-((S)-4-(2,4-dibromo-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylphenyl)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenebutyl)hex-5-enenitrile 90:**



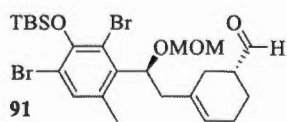
To a solution of the above dibromophenol (1.22 g, 1.00 eq, 2.50 mmol) in dry DMF (5 mL) at 0°C, was added imidazole (477 mg, 2.80 eq, 7 mmol) and TBDMS-Cl (528 mg, 1.40 eq, 3.5 mmol) and the solution was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was diluted Et<sub>2</sub>O (30 mL) and sat. aq. NaCl (600 mL) was added. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford 1.45 g (96 %) of compound **90**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.26 (s, 1H), 5.73 (ddt,  $J$ =17.0, 10.1, 6.7, 1H), 5.47 (dd,  $J$ =9.9, 4.1, 1H), 5.14 – 4.96 (m, 4H), 4.44 (dd,  $J$ =19.9, 6.7, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.79 (tt,  $J$ =9.2, 5.8, 1H), 2.69 – 2.08 (m, 9H), 1.80 – 1.56 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.32 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 148.0, 141.1, 138.3, 136.3, 135.6, 132.2, 121.4, 119.1, 116.5, 113.8, 94.9, 78.1, 55.8, 39.7, 38.6, 31.5, 31.1, 29.6, 26.3, 25.7, 19.6, 19.0, -1.9, -2.0; HRMS (ESI) Calc. For C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si (M+Na)<sup>+</sup>: 624.0940, found : 624.0931; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = (18.6 mg/2mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = -50.9°.

**(R)-3-((S)-2-(2,4-dibromo-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylphenyl)-2-(methoxymethoxy) ethyl)cyclohex-3-enecarbonitrile :**



To a solution of compound **90** (2.88 g, 1.00 eq, 4.8 mmol) in DCM (400 mL) was added Hoveyda Grubbs II catalyst (90.4 mg, 3 mol%, 0.144 mmol). The reaction was stirred for 12 hours and was filtrated over silica gel to remove the catalyst. The crude compound was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford 2.71 g (95%) of the desired cyclohexene.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.22 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.41 (dd,  $J$ =9.6, 4.3, 1H), 4.40 (dd,  $J$ =19.3, 6.6, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.93 – 2.70 (m, 1H), 2.54 – 2.00 (m, 9H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.29 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 147.8, 138.5, 135.3, 132.1, 131.0, 123.8, 122.0, 119.1, 113.5, 94.7, 78.0, 55.5, 41.7, 31.4, 26.1, 24.9, 23.0, 19.7, 18.8, -2.1, -2.0; HRMS (ESI) Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 596.0627, found : 596.0622 ;  $[\alpha]_D$  (25°C, c = (14.1 mg/ 2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -40.8°.

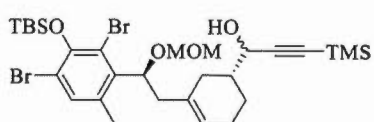
**(R)-3-((S)-2-(2,4-dibromo-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylphenyl)-2-(methoxymethoxy) ethyl)cyclohex-3-enecarbaldehyde **91**:**



To a solution of the above cyclohexene (2.71 g, 1.00 eq, 4.75 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (48 mL) at -78°C under argon atmosphere was added dropwise DIBAL-H (11.86 mL at 1.0M, 2.50 eq, 11.86 mmol). The resulting solution was stirred for 2 hours at -78°C. Methanol (20 mL) was then added, followed by sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). This solution was transferred into a sat. aq. Rochelle's Salt solution and the mixture was stirred for 60 min at room temperature. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 60 mL) and the combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtrated on a plug of silica gel (hexanes/EtOAc, 4:1) to afford 2.47 g (91%) of aldehyde **91**.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.71 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.51 (dd,  $J$ =9.4, 4.5, 1H), 4.46 (dd,  $J$ =18.1, 6.6, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.62 – 2.20 (m, 9H), 1.99 – 1.90

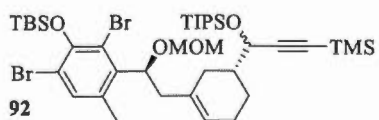
(m, 1H), 1.70 – 1.50 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.33 (d,  $J=2.1$ , 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.8, 147.9, 138.8, 135.4, 132.2, 132.2, 124.3, 119.3, 113.5, 94.7, 78.0, 55.5, 46.5, 42.1, 27.6, 26.2, 23.9, 21.8, 19.8, 18.9, -2.0, -2.0; HRMS (ESI) Calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 599.0623, found : 599.0625 ;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = (24.8 mg/2mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = -27.1°.

**1-((R)-3-((S)-2-(2,4-dibromo-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylphenyl)-2-(methoxy methoxy)ethyl)cyclohex-3-en-1-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol:**



To a solution of trimethylsilylacetylene (1.04 mL, 4.50 eq, 7.34 mmol) in dry THF (8 mL) at -78°C under argon atmosphere was added dropwise *n*-BuLi (4.3 mL at 2.5 M., 4.30 eq, 2.80 mmol). The solution was stirred for 30 minutes at this same temperature and a solution of aldehyde **91** (939 mg, 1.00 eq, 1.63 mmol) in dry THF (3 mL) was added. The mixture was stirred for further 2h at -78°C and a solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) to afford 1.10 g (95%) of the desired propargylic alcohol as a brown oil as a diastereoisomeric mixture (1:1). HRMS (ESI) Calc. For  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 697.1176, found : 697.1170.

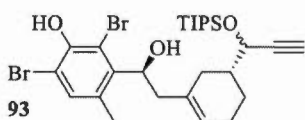
**tert-butyl(2,6-dibromo-3-((S)-1-(methoxymethoxy)-2-((R)-5-(1-((triisopropylsilyl)oxy)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethyl)-4-methylphenoxy)dimethylsilane **92**:**



To a solution of the above propargylic alcohol (1.10 g, 1.00 eq, 1.63 mmol.) in dry DCM (16 mL) at 0°C was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.55 mL, 2.40 eq, 3.91 mmol) followed by TIPS-OTf (0.53 mL, 1.20 eq, 1.96 mmol). The solution was stirred for 3 hours at 0°C and water (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with

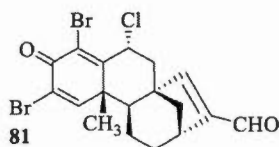
DCM (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 97:3) to afford 1.13 g (83%) of the desired protected propargylic alcohol **92** as a brownish oil as a diastereoisomers mixture (1:1). **HRMS** (ESI) Calc. For C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 851.2528, found : 851.2681.

**2,6-dibromo-3-((S)-1-hydroxy-2-((R)-5-(1-((triisopropylsilyl)oxy)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethyl)-4-methylphenol **93**:**



To a solution of **92** (1.13 g, 1.00 eq, 1.35 mmol) in anhydrous *i*-PrOH (14 mL) was added anhydrous CBr<sub>4</sub> (90 mg, 0.20 eq, 0.3 mmol). The solution was heated at 84°C for 5 hours and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The product was used without further purification and was diluted in methanol (15 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (559 mg, 3.00 eq, 4.1 mmol) was added and the resulting suspension was heated at 60°C for 1 h. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford 670 mg (83%) of the desired compound **93** as a yellow oil as a diastereoisomer mixture (1:1). **HRMS** (ESI) Calc. For C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (M+Na - [H<sub>2</sub>O])<sup>+</sup>: 583.1062, found : 583.1062.

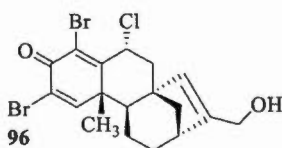
**(5R,6aR,9R,11aR,11bR)-2,4-dibromo-5-chloro-11b-methyl-3-oxo-3,5,6,9,10,11,11a,11b-octahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalene-8-carbaldehyde **81**:**



To a solution of compound **95** (105 mg, 1.00 eq, 0.175 mmol) in anhydrous DCM (3 mL) under argon atmosphere was added SOCl<sub>2</sub> (38  $\mu$ L, 3.00 eq, 0.525 mmol). The solution was refluxed for 8 hours and then a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product **80** was filtrated on a plug of silica gel (hexanes/EtOAc, 9:1) and was used without further purification. To a vigorously stirred solution of the above crude phenol in a mixture of HFIP/DCM (5:3; 1 mL) at room temperature was added over 5 seconds a solution of PhI(CO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (83 mg, 1.10 eq, 0.192 mmol) in a mixture of HFIP/DCM (5:3, 0.6 mL). After addition of PIFA, the solution was stirred for 2 min, quenched with 1 mL of acetone and filtered over silica gel (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1) to afford 20.3 mg of tetracyclic core **81** in 25 % yield over 2 steps. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.67 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.42 (t,  $J$ =9.5, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.46 (d,  $J$ =9.6, 2H), 2.18 (dd,  $J$ =12.9, 5.0, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 188.9, 172.4, 158.6, 155.2, 149.9, 147.5, 127.6, 119.3, 56.4, 52.5, 51.1, 40.0, 36.9, 31.1, 29.9, 25.2, 23.0; HRMS (ESI) Calc. For C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>ClO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 482.9155, found : 482.9159; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = (11.6 mg/ 2mL), AcOEt) = -4.3°.



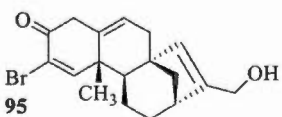
**(5R,6aR,9R,11aR,11bR)-2,4-dibromo-5-chloro-8-(hydroxymethyl)-11b-methyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalen-3(11bH)-one 96:**



To a solution of aldehyde **81** (57 mg, 1.00 eq, 0.124 mmol) in dry THF (1.2 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  under argon atmosphere was added dropwise  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  (0.137 mL at 1.0 M, 1.10 eq, 0.137 mmol). The resulting solution was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$

for 15 min and sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to afford pure alcohol **96** as a white solid (51 mg, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (s, 1H), 5.34 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.12 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.39-2.32 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 2.12 – 2.03 (dd,  $J = 12.6, 4.8$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 10.0, 5.1$  Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 159.7, 156.0, 149.2, 127.0, 123.0, 119.0, 60.7, 57.0, 52.5, 52.0, 49.9, 49.0, 41.1, 40.0, 31.0, 25.4, 23.4. HRMS (ESI) Calc. For  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{ClO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 462.9492, found : 462.9463; Calc. For.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{ClO}_2$  ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 942.8773, found : 942.8781;  $[\alpha]_D$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ,  $c = (18.4 \text{ mg/ 1 mL})$ , AcOEt) =  $+27.8^{\circ}$ .

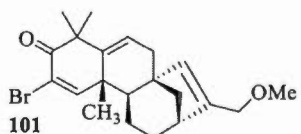
**(6aS,9R,11aR,11bR)-2-bromo-8-(hydroxymethyl)-11b-methyl-6,9,10,11,11a,11b-hexahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalen-3(4H)-one 95:**



To a solution of alcohol **96** (20 mg, 1.00 eq, 0.043 mmol) in *i*-PrOH (4.7 mL) were added AcOH (0.04 mL, 15.00 eq, 0.65 mmol) and Zn (28 mg, 10.00 eq, 0.43 mmol). The resulting mixture was refluxed for 10 min and filtrated over silica gel (EtOAc). The residue was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) and washed with water (3 mL) and sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 85:15) to afford pure enone **95** as

a white solid (10 mg, 67%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 5.56 (dt,  $J = 6.5, 2.0$  Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.21 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 3.52 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 3H), 1.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.5, 157.3, 147.0, 135.7, 127.1, 123.4, 121.9, 61.3, 52.5, 46.5, 46.3, 45.7, 44.1, 39.4, 34.1, 29.9, 25.5, 21.4; **LRMS** (ESI) : Calc. For  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$  : 349-351, found : 349-351;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = (6.8 \text{ mg}/1 \text{ mL})$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) = -27.7°.

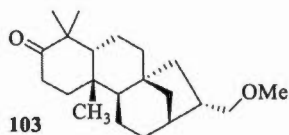
**(6aS,9R,11aR,11bR)-2-bromo-8-(methoxymethyl)-4,4,11b-trimethyl-6,9,10,11,11a,11b-hexahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalen-3(4H)-one**  
**101:**



To a cooled solution of enone **95** (4 mg, 1.00 eq, 0.0114 mmol) in anhydrous DMSO (0.2 mL) under argon atmosphere was added dropwise *t*-BuOK (0.046 mL at 1.0 M, 4.00 eq, 0.046 mmol). The resulting brown solution was stirred for 1 min and  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.01 mL, 14.00 eq, 0.16 mmol) was added. The mixture was stirred for further 10 min and sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) was added. The aqueous phase was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 2 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford methylated compound **101** as a colorless oil (2.4 mg, 55%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (s, 1H), 5.88 (dd,  $J = 7.3, 2.9$  Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.97 (dd,  $J = 12.9, 1.5$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 12.8, 0.8$  Hz, 1H), 3.35 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.32 (s,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.09 (dd,  $J = 16.6, 2.9$  Hz, 1H), 1.99 (dd,  $J = 16.5, 7.3$  Hz, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 9.9, 5.1, 2.2$  Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.49 – 1.44 (m, 3H), 1.41 (s,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 1.36 (s,  $J = 3.7$  Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.8, 154.4, 144.1, 143.9, 128.5, 123.2, 119.3, 70.5, 58.4, 52.2, 50.1, 49.8, 48.2, 43.6, 39.8,

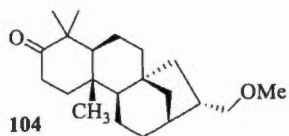
34.1, 32.7, 30.1, 27.1, 24.8, 23.3. **LRMS** (ESI): Calc. For  $C_{21}H_{27}BrO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 391-393, found : 391-393;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = (2.2 \text{ mg}/1 \text{ mL})$ ,  $CHCl_3$ ) = - 30.0°.

**(+)-epi-17-methoxy-kauran-3-one 103:**



To a solution of compound **101** (2.4 mg, 1.00 eq, 0.0062 mmol) in methanol (0.3 mL) was added  $PtO_2$  (1.4 mg, 1.00 eq, 0.0062 mmol). The resulting suspension was stirred for 12h under a 4 atm  $H_2$  atmosphere. The mixture was then then filtrated over celite (EtOAc) and solvents were removed under vacuum. The crude mixture was dissolved in anhydrous DCM (0.1 mL) under argon atmosphere and Dess-Martin periodinane (3.2 mg, 1.20 eq, 0.0074 mmol) was added. The resulting solution was stirred for 10 min at room temperature and sat. aq.  $NaHCO_3$  (1 mL) was added. The aqueous phase was extracted with  $CHCl_3$  (3 x 1 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford (+)-epi-17-methoxy-kauran-3-one **103** as a white solid (1.8 mg, 90%).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.42 (m,  $J = 12.1$ , 8.5, 6.3 Hz, 2H), 2.31 – 2.01 (m, 3H), 1.81 – 1.26 (complex, 15H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H);  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  219.6, 73.9, 59.1, 55.3, 54.3, 51.0, 47.4, 43.4, 42.9, 39.7, 38.0, 36.5, 35.6, 34.6, 29.9, 29.5, 27.4, 25.5, 25.3, 23.7, 21.6. **HRMS** (ESI) Calc. For  $C_{21}H_{35}O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 319.2632, found : 319.2622;  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = (2.4 \text{ mg}/1 \text{ mL})$ ,  $CHCl_3$ ) = +10.8°.

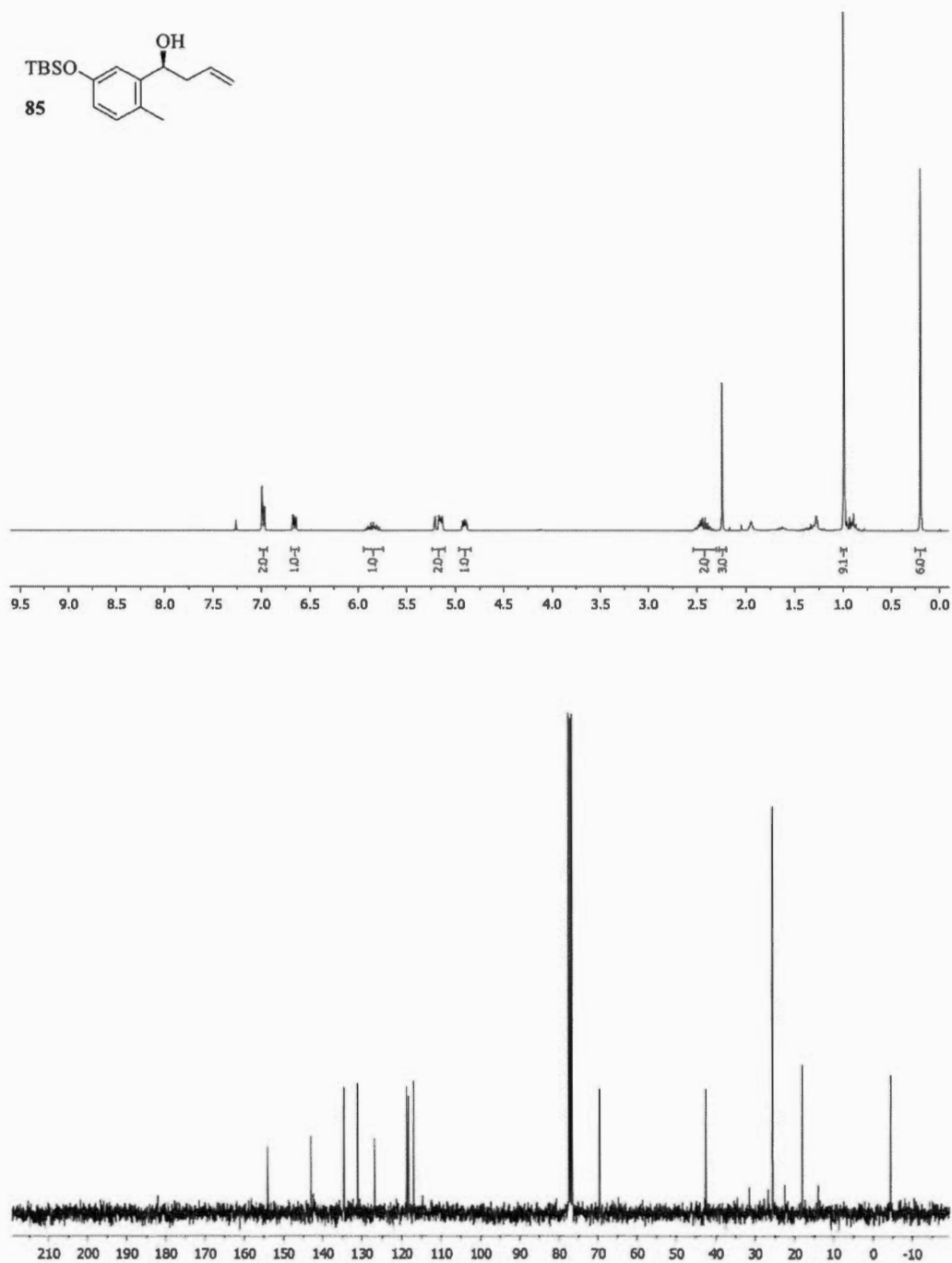
**(-)-17-methoxy-kauran-3-one 104:**

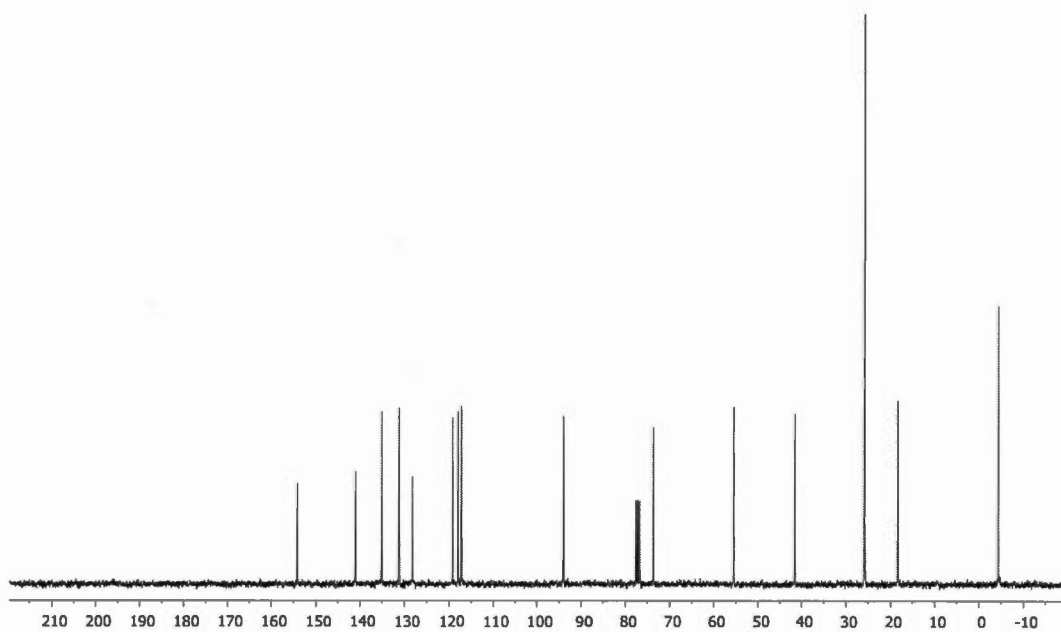
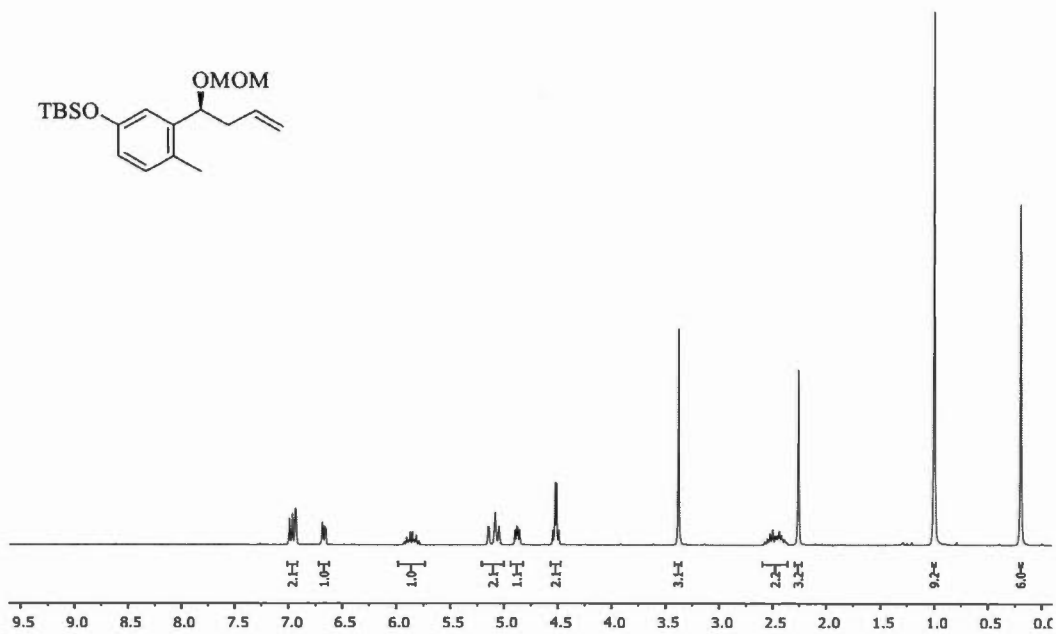
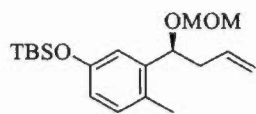


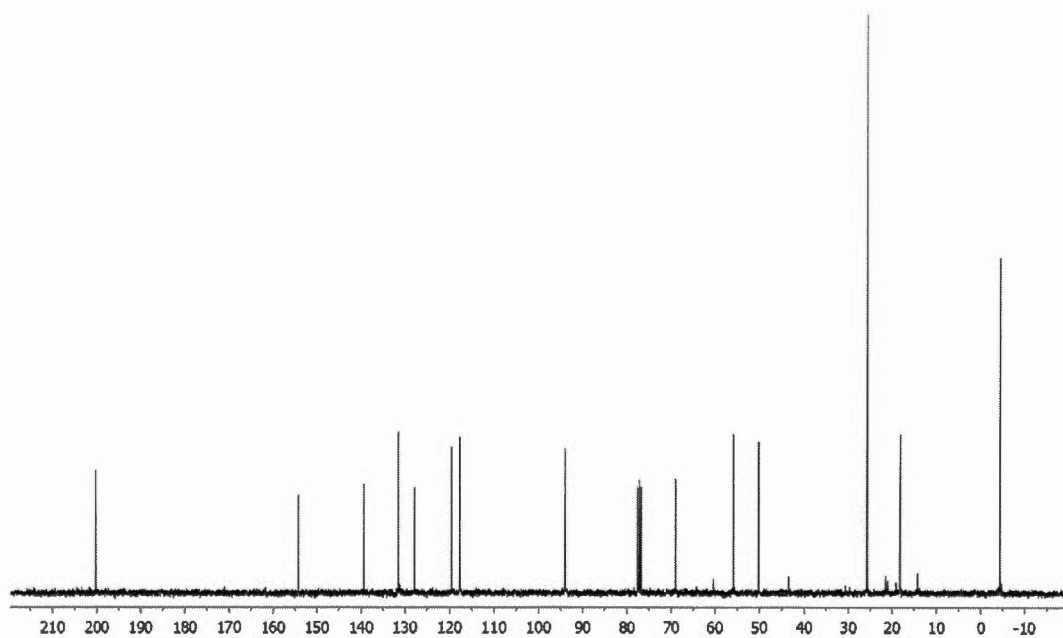
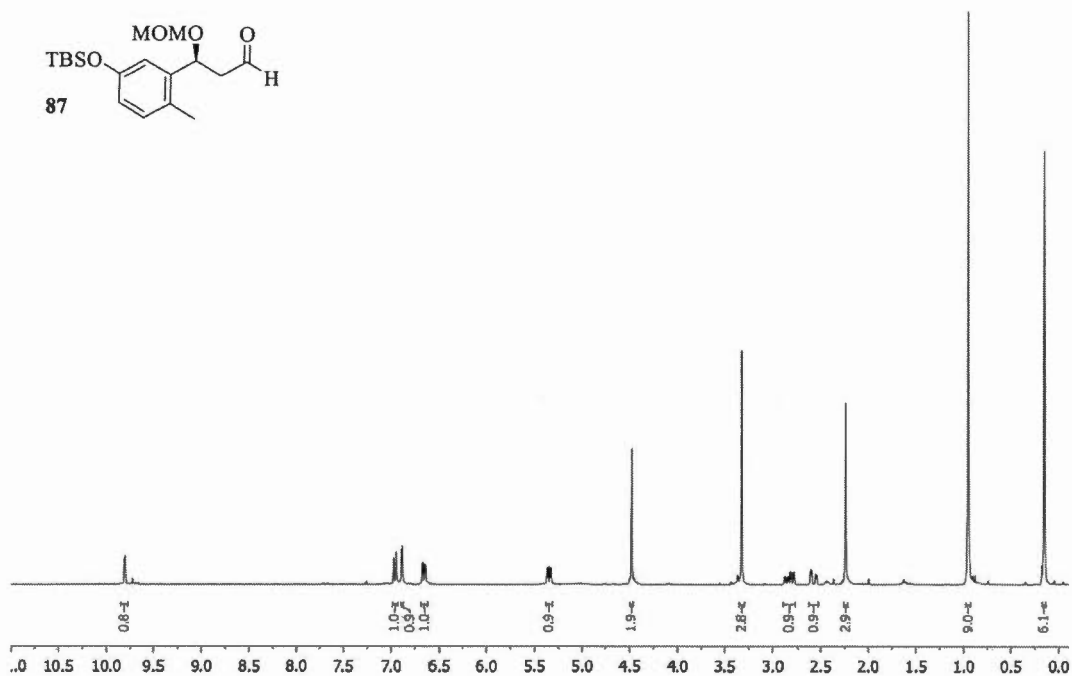
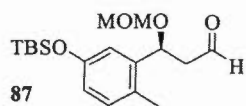
To a solution of commercially available 17-hydroxy-kauran-3-one (1 mg, 1.00 eq, 0.0033 mmol) in anhydrous  $CH_3CN$  (0.1 mL) in a sealed tube were added  $Ag_2O$  (2.3 mg, 3.00 eq, 0.01 mmol) and  $CH_3I$  (2  $\mu L$ , 10.00 eq, 0.033 mmol). The resulting solution was refluxed for 12h and filtered over celite (EtOAc). Solvents were removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography

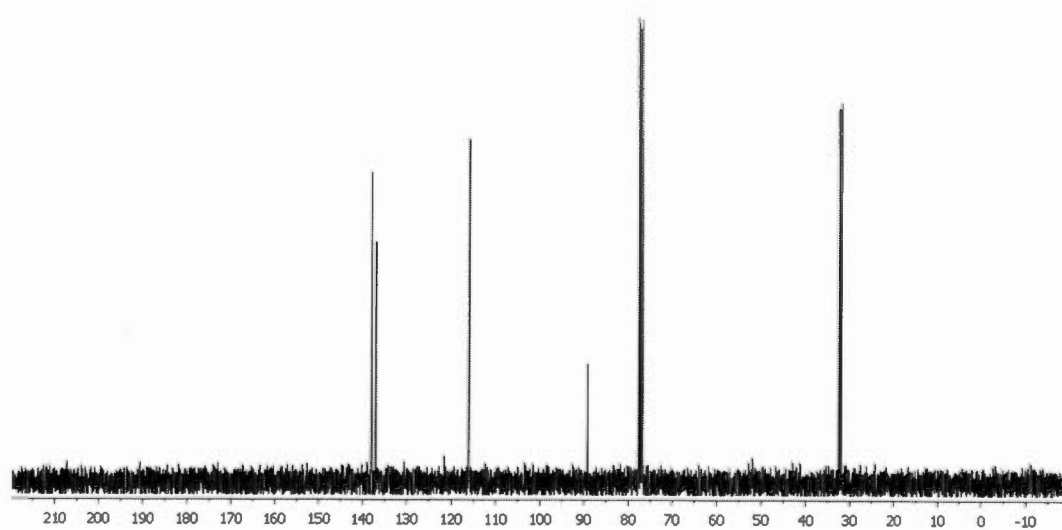
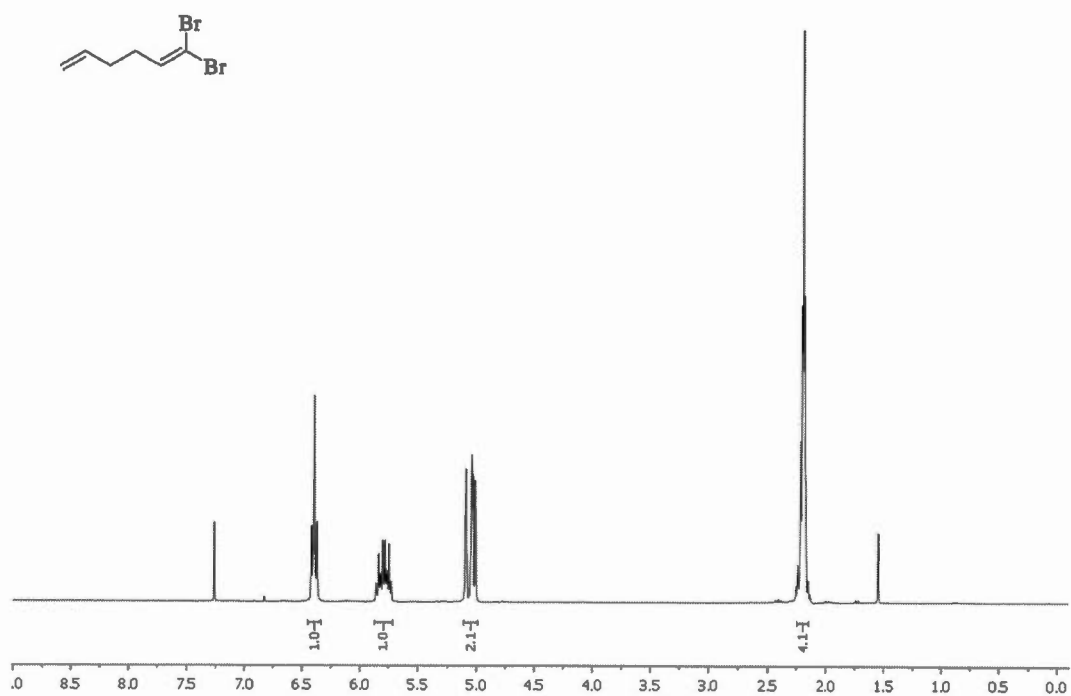
(hexanes/EtOAc, 9:1) to afford (-)-17-methoxy-kauran-3-one **104** as a white solid (1 mg, 95%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.51 – 3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.47 (dd,  $J$  = 8.7, 6.3 Hz, 2H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.74 – 1.40 (complex + H<sub>2</sub>O, 13H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). **HRMS** (ESI) Calc. For C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 319.2632, found : 319.2633.

**Copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra**

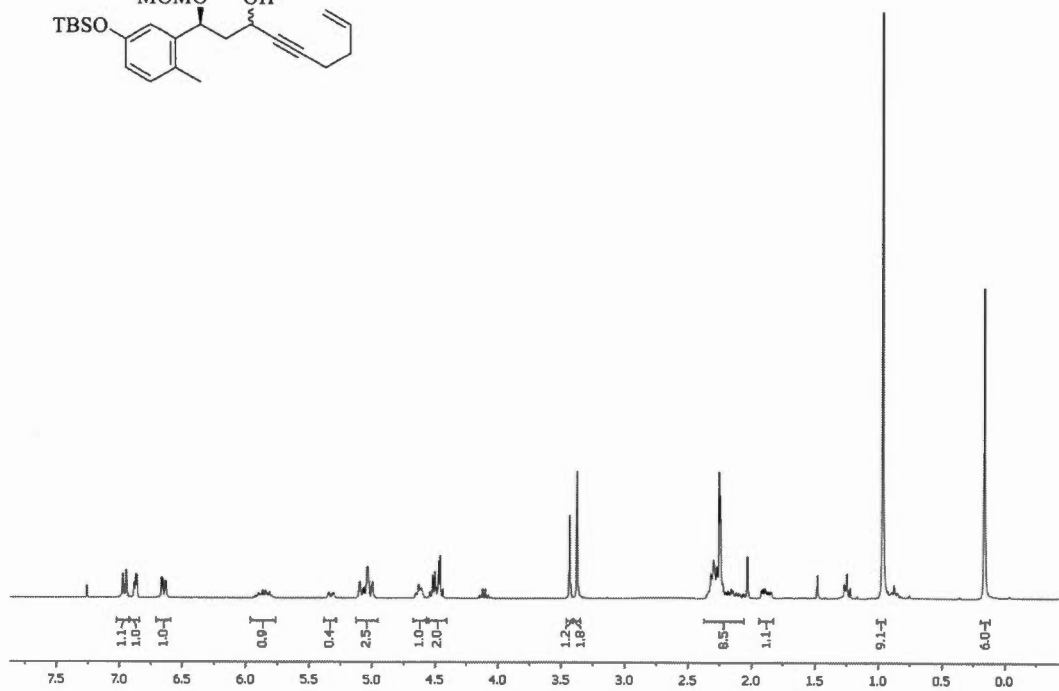
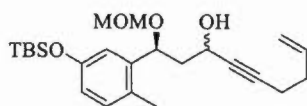


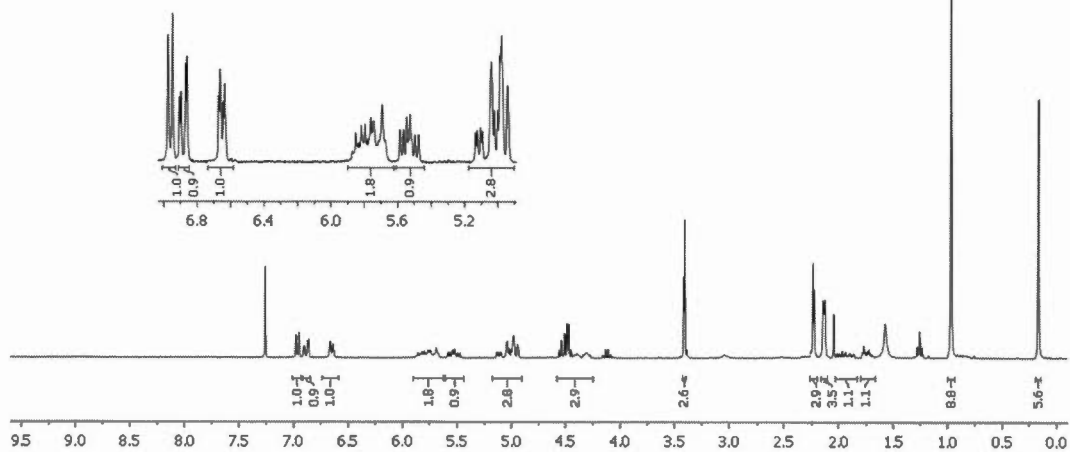
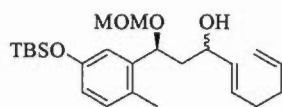


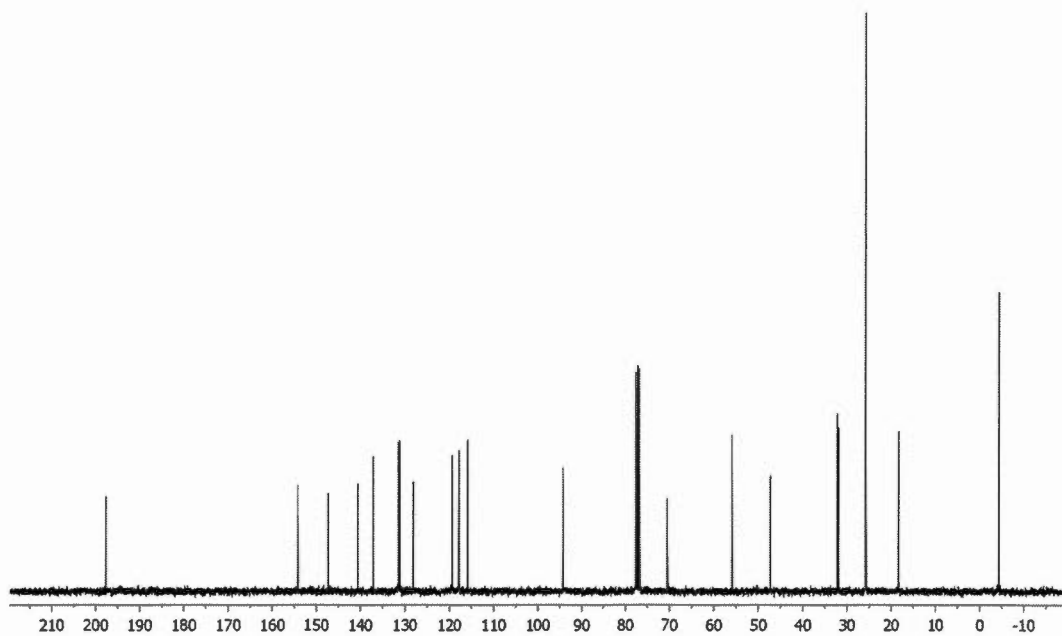
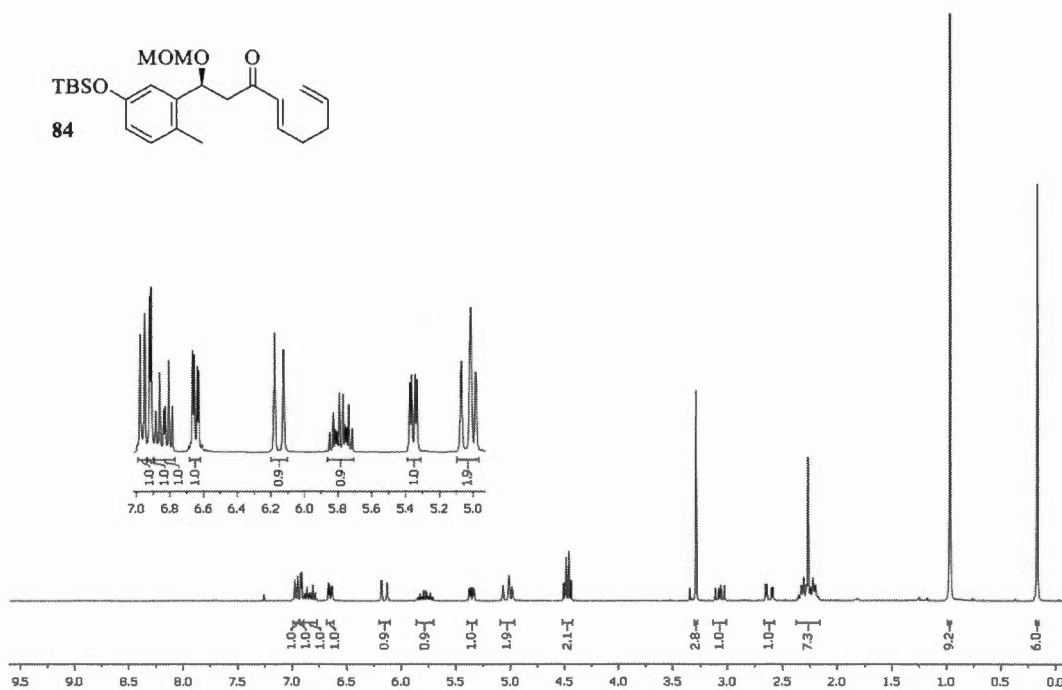


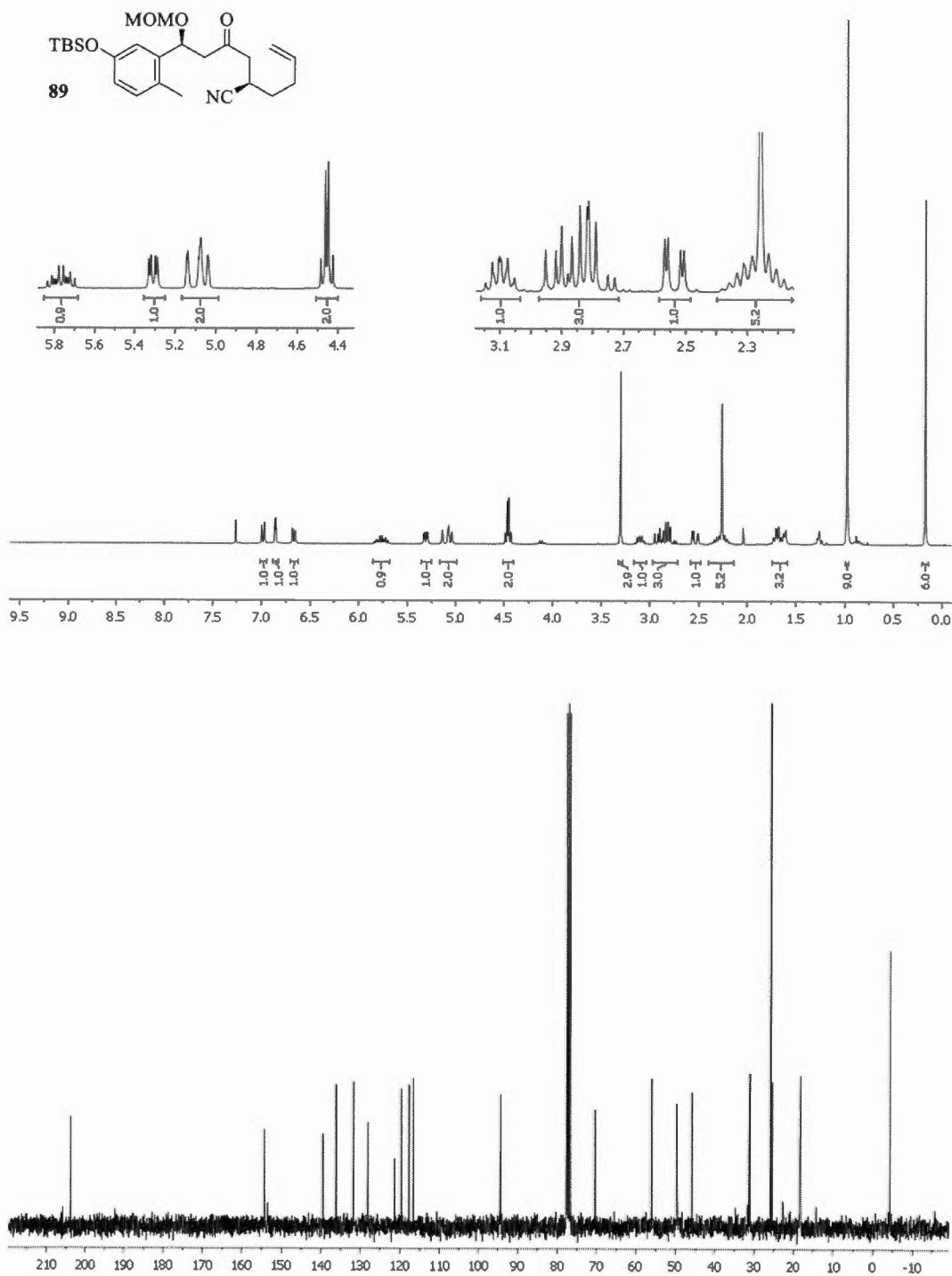


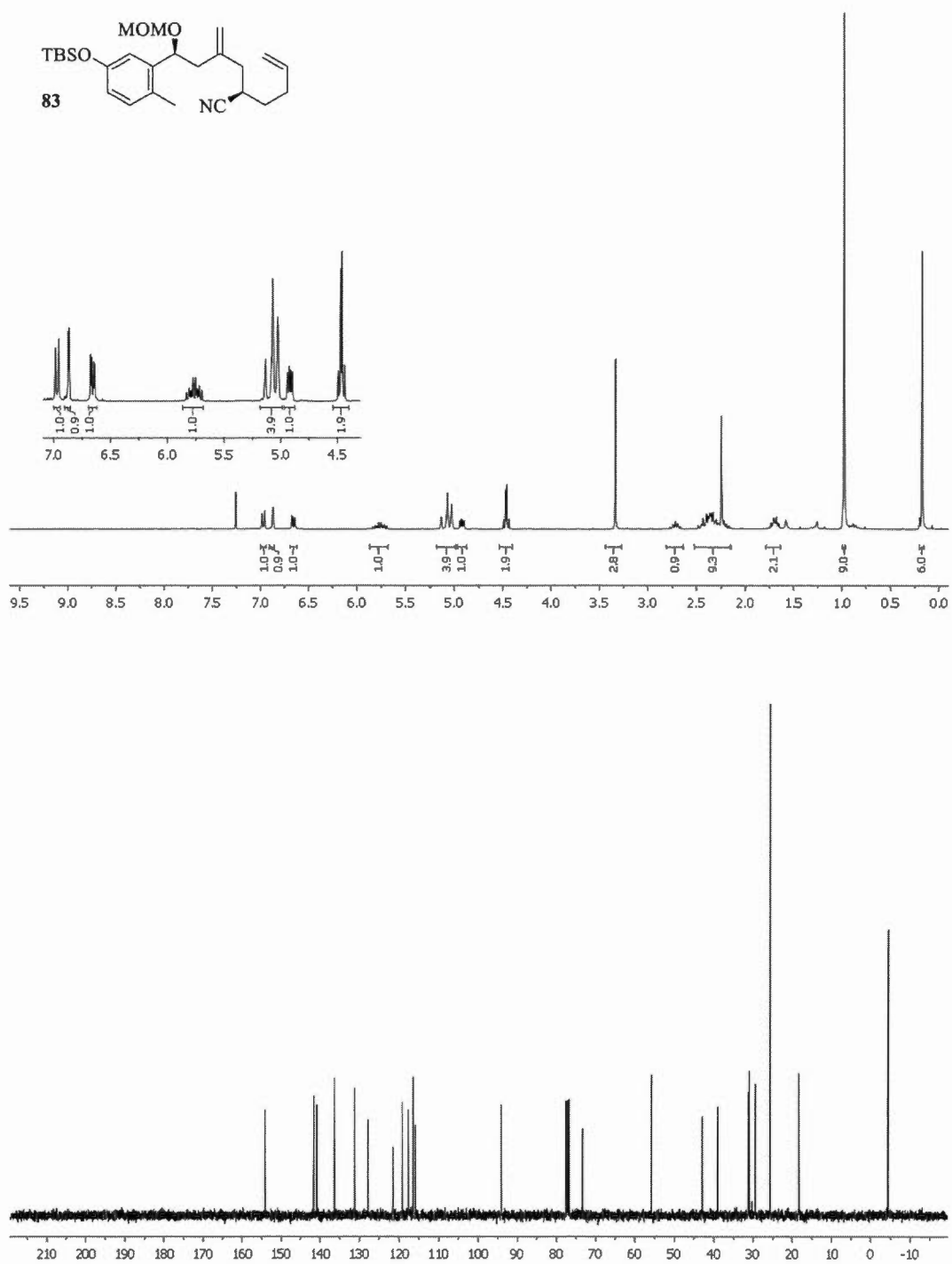
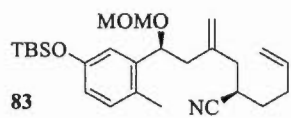


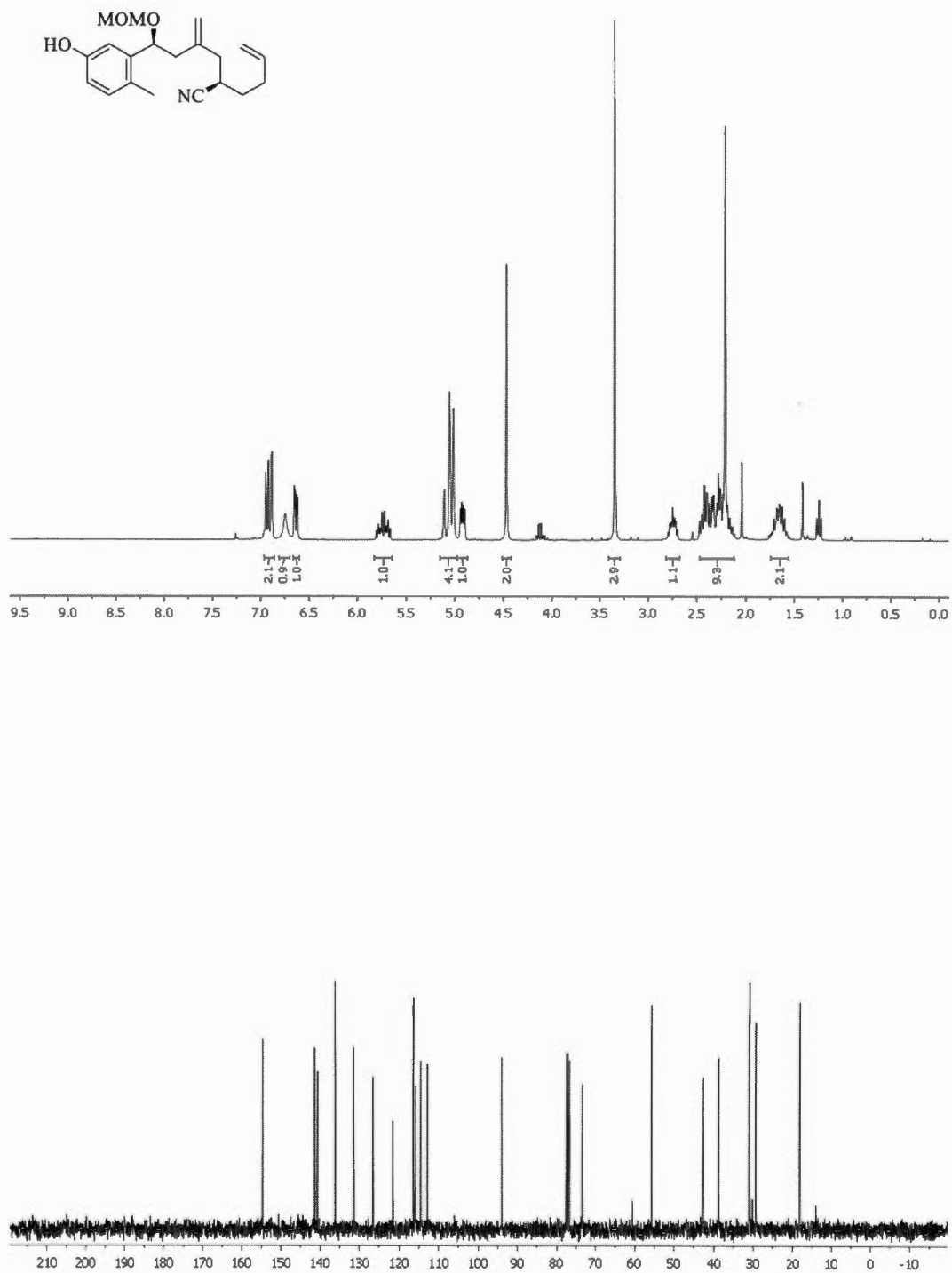


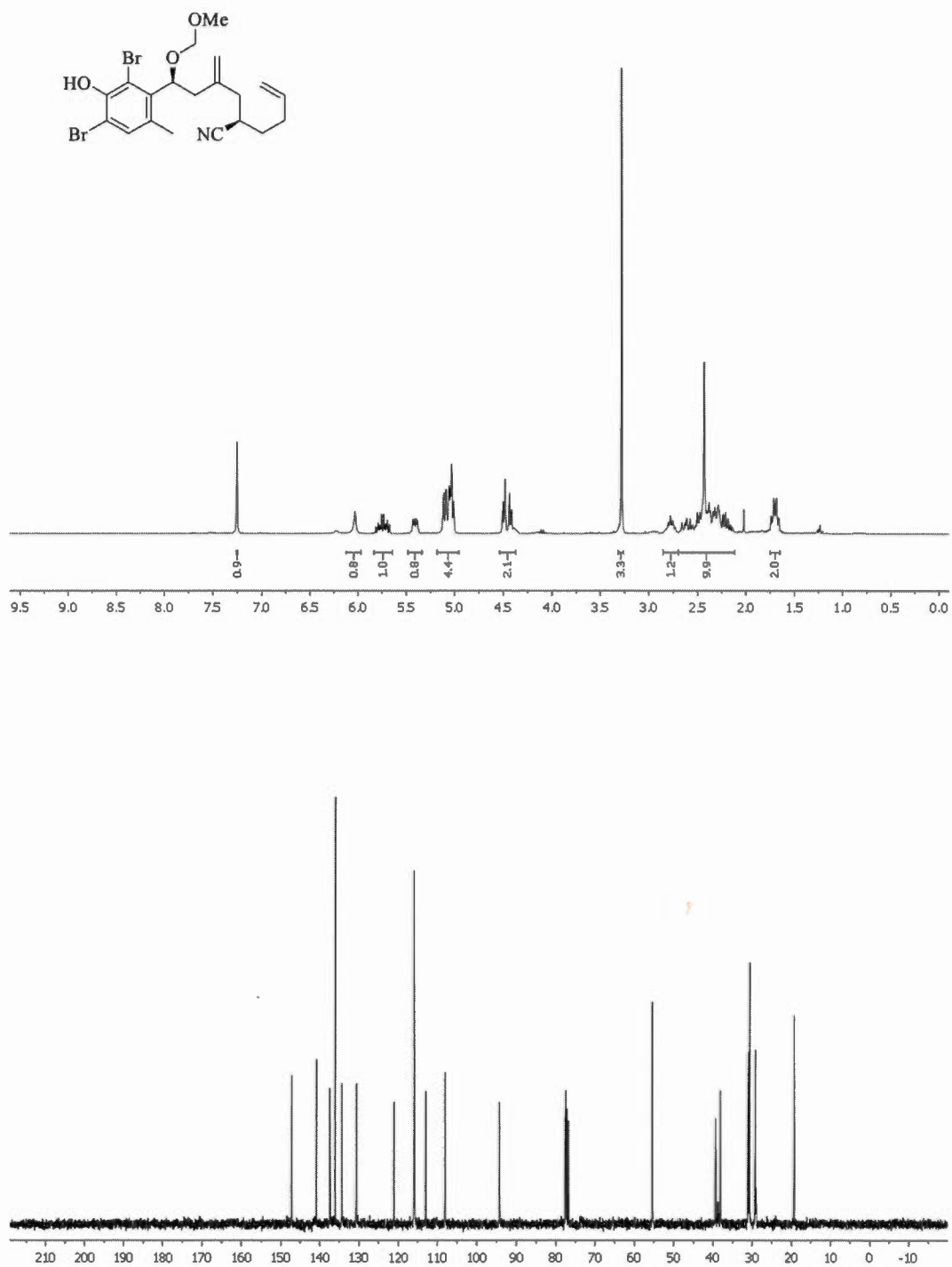


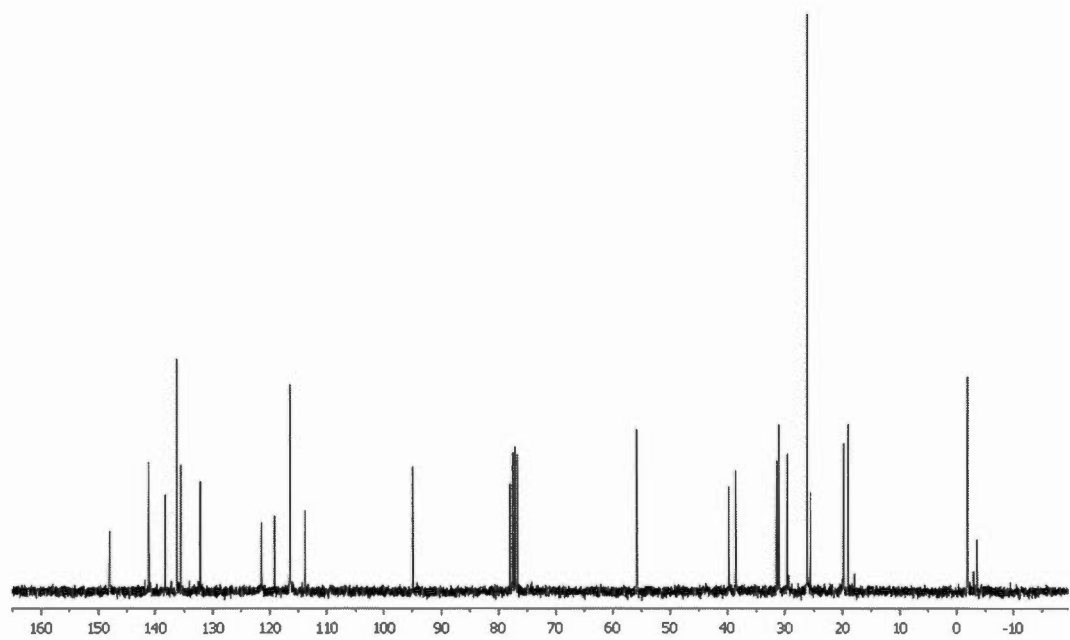
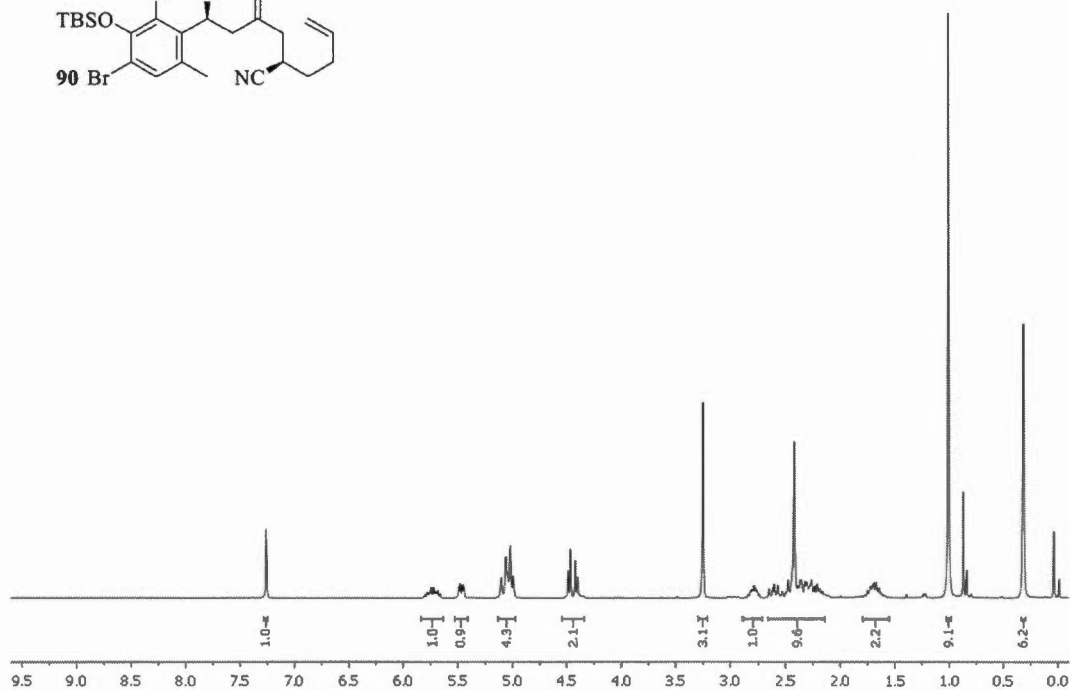
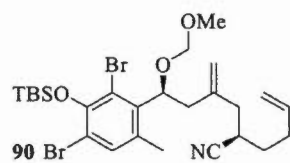




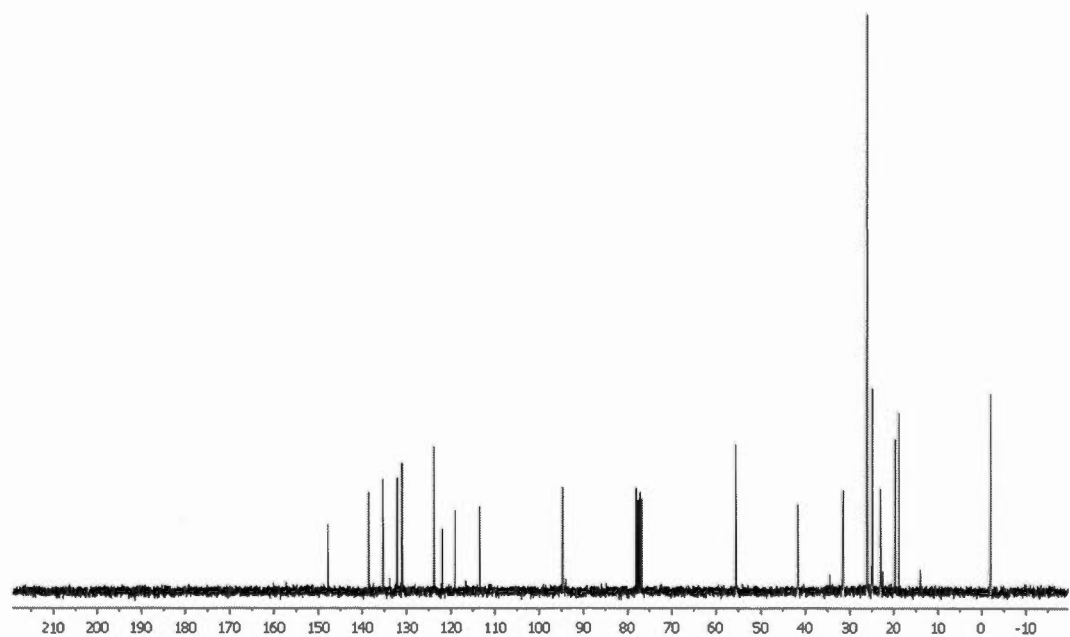
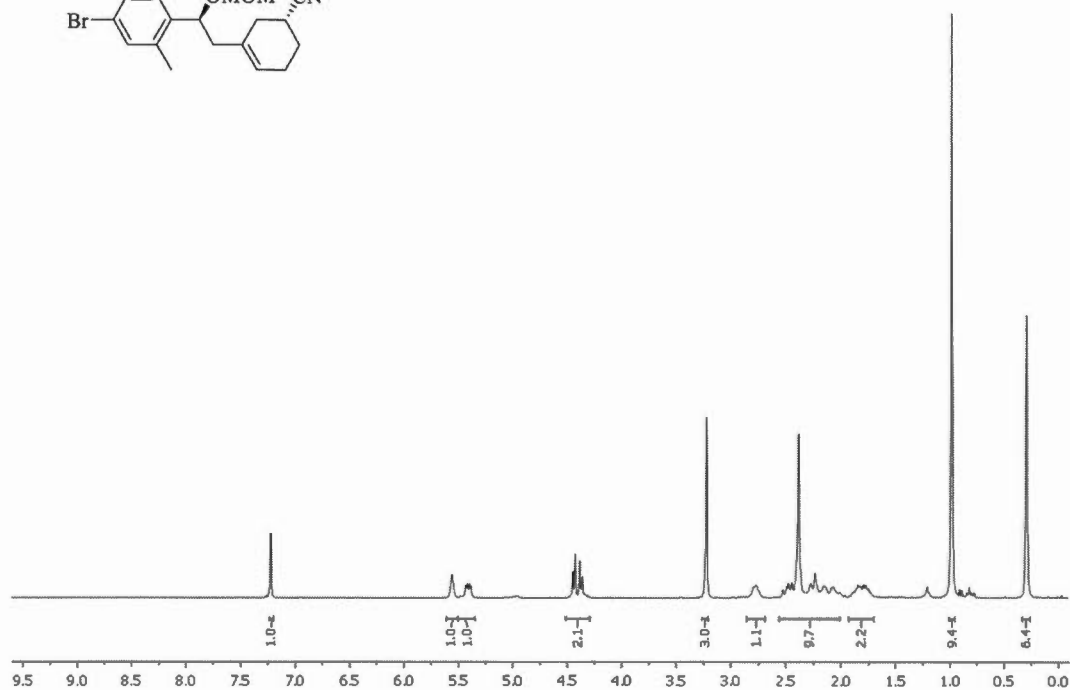
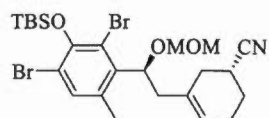




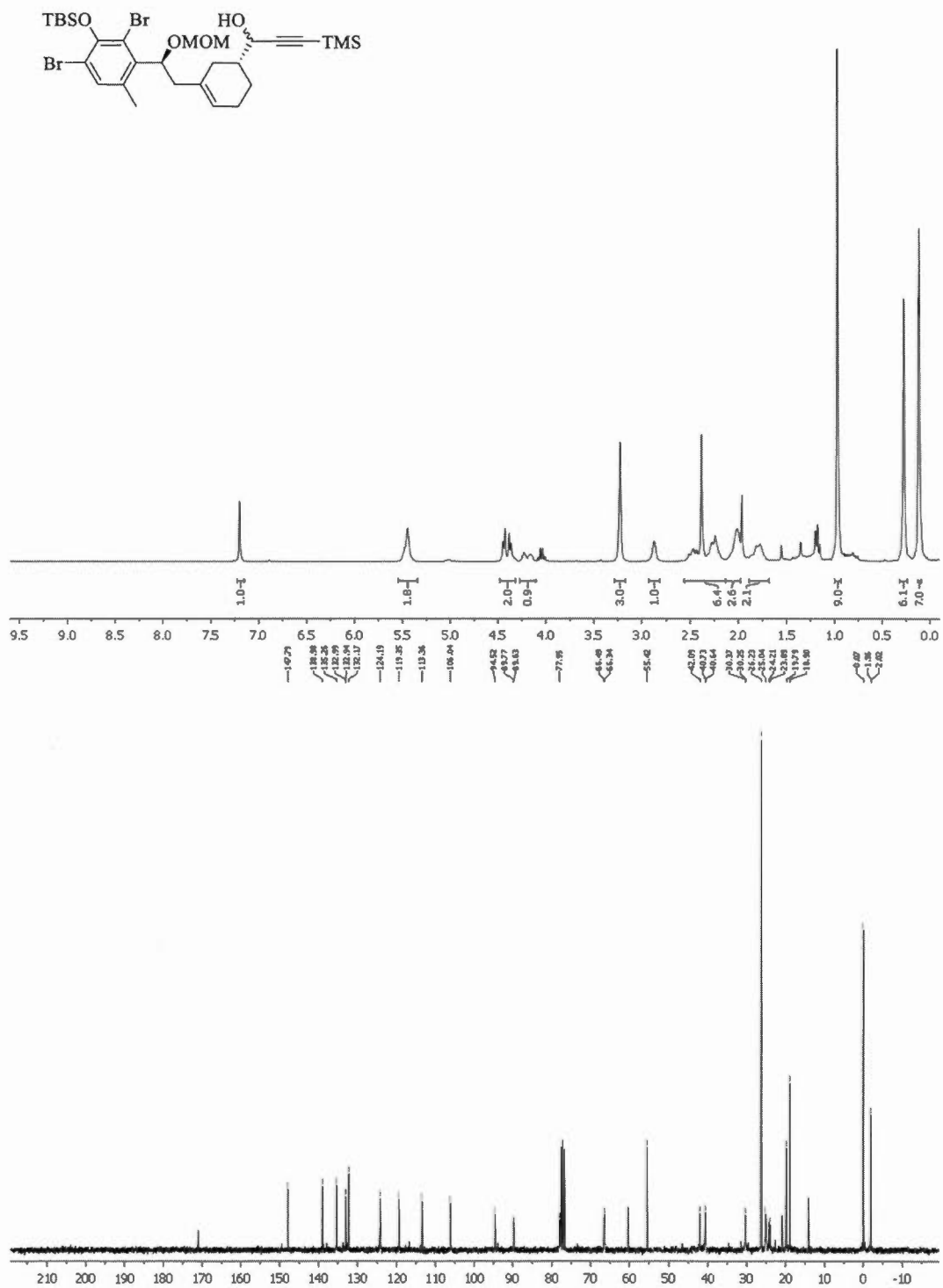


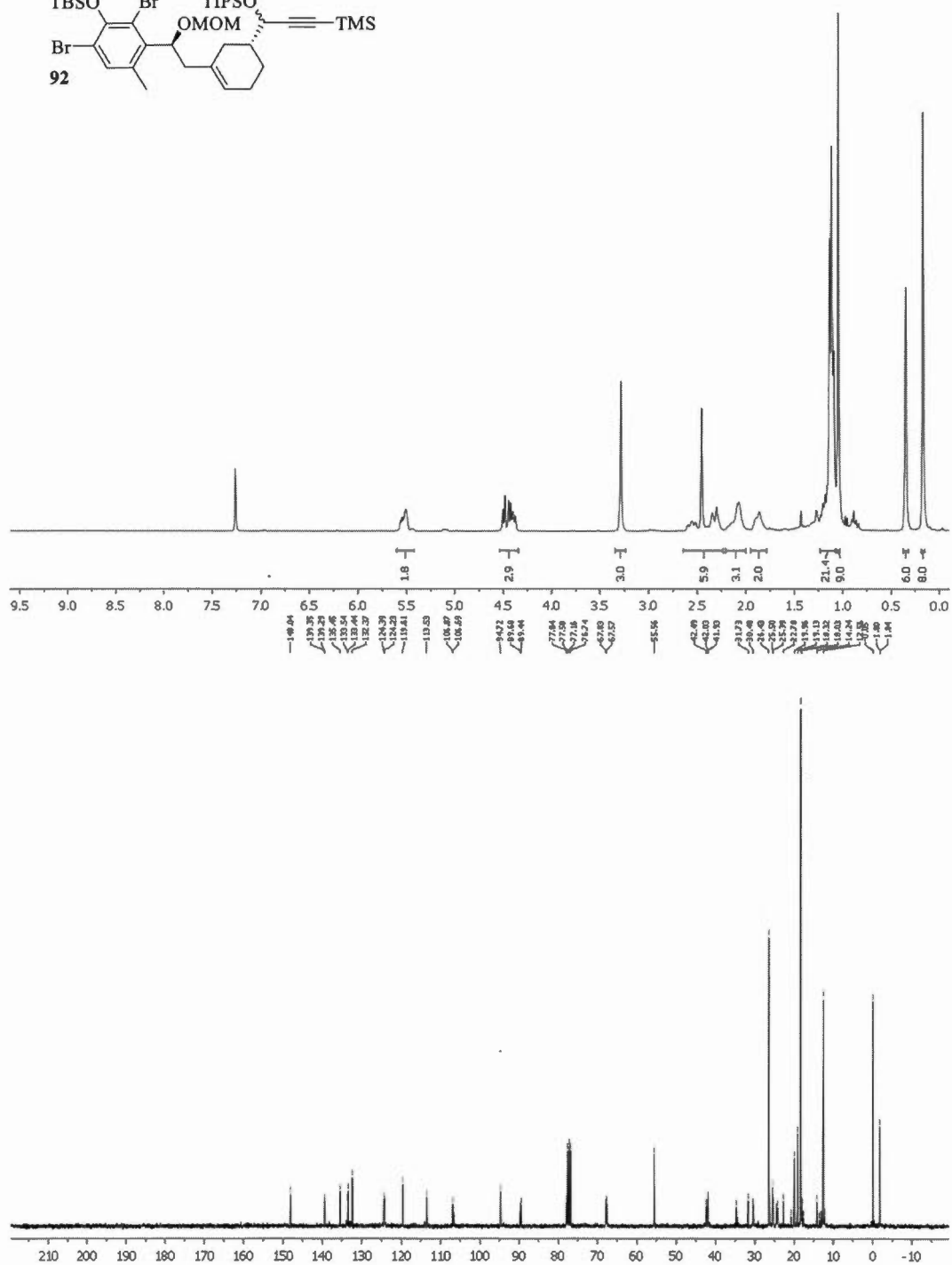


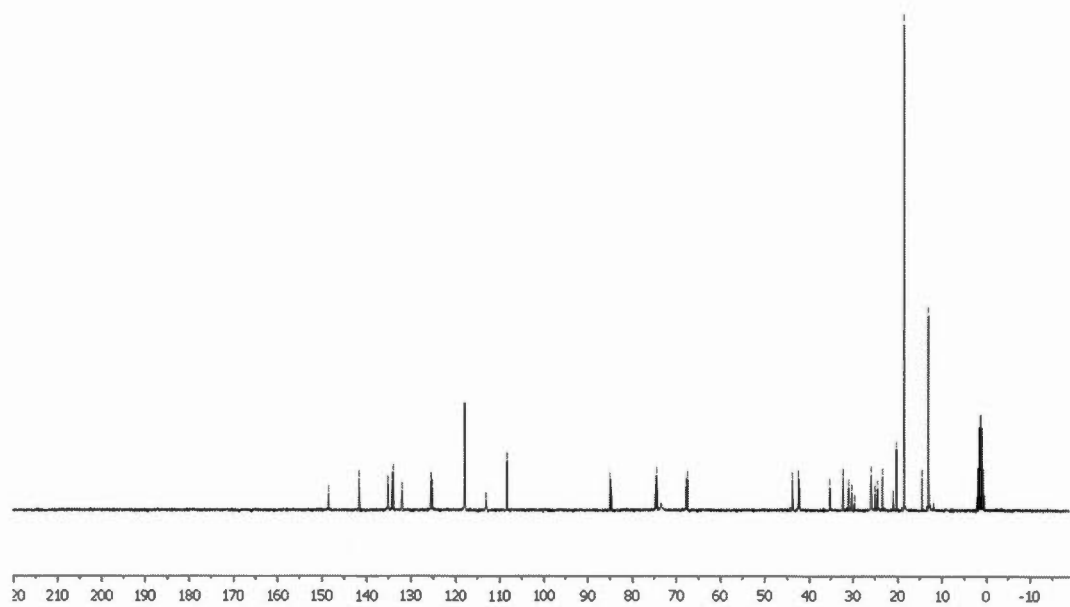
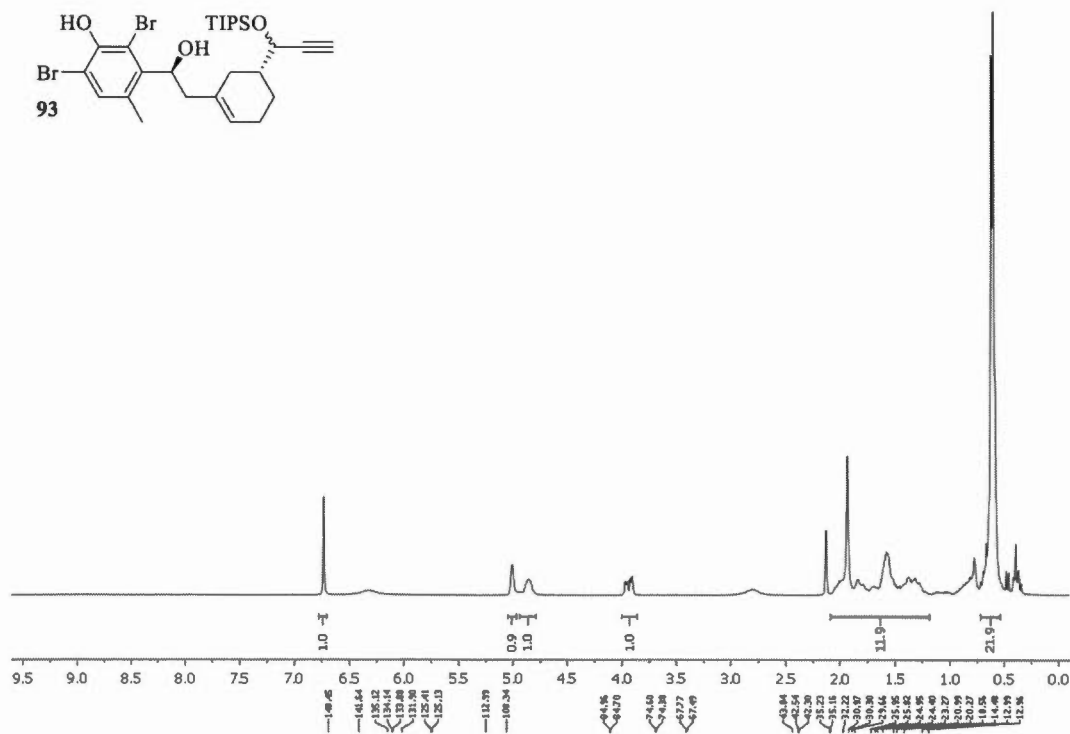
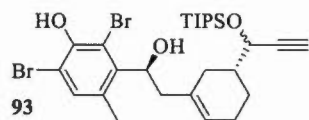


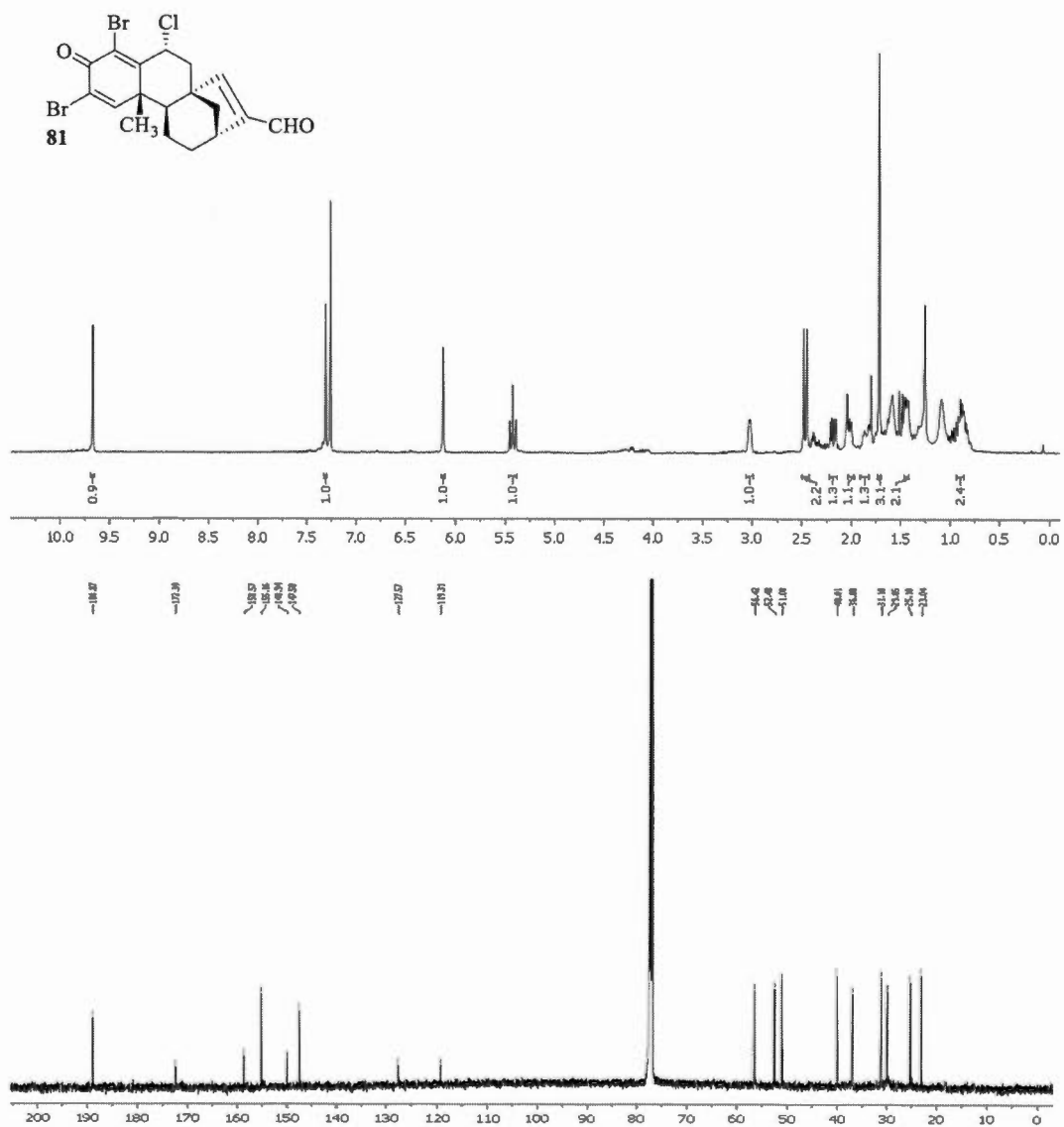


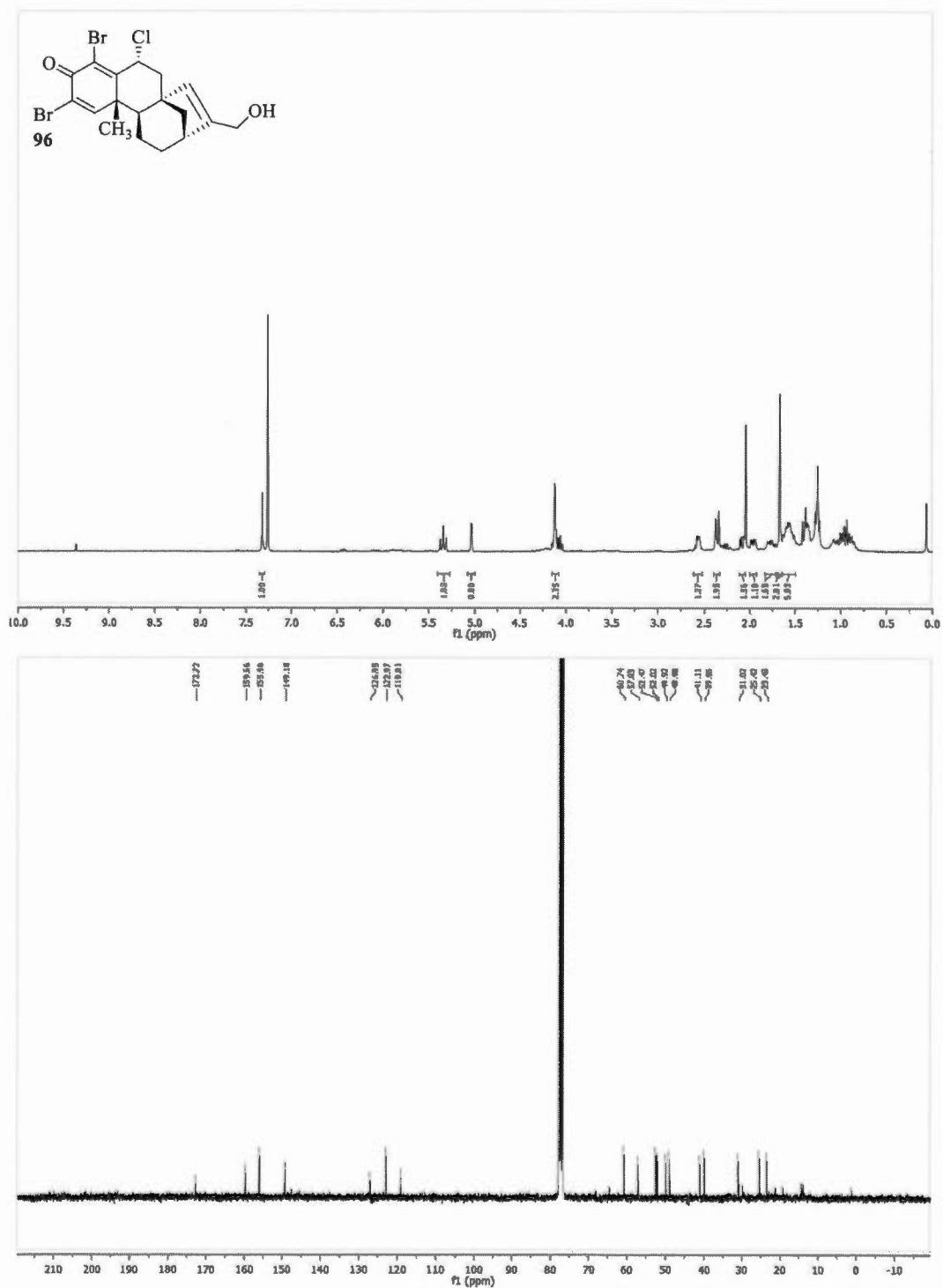


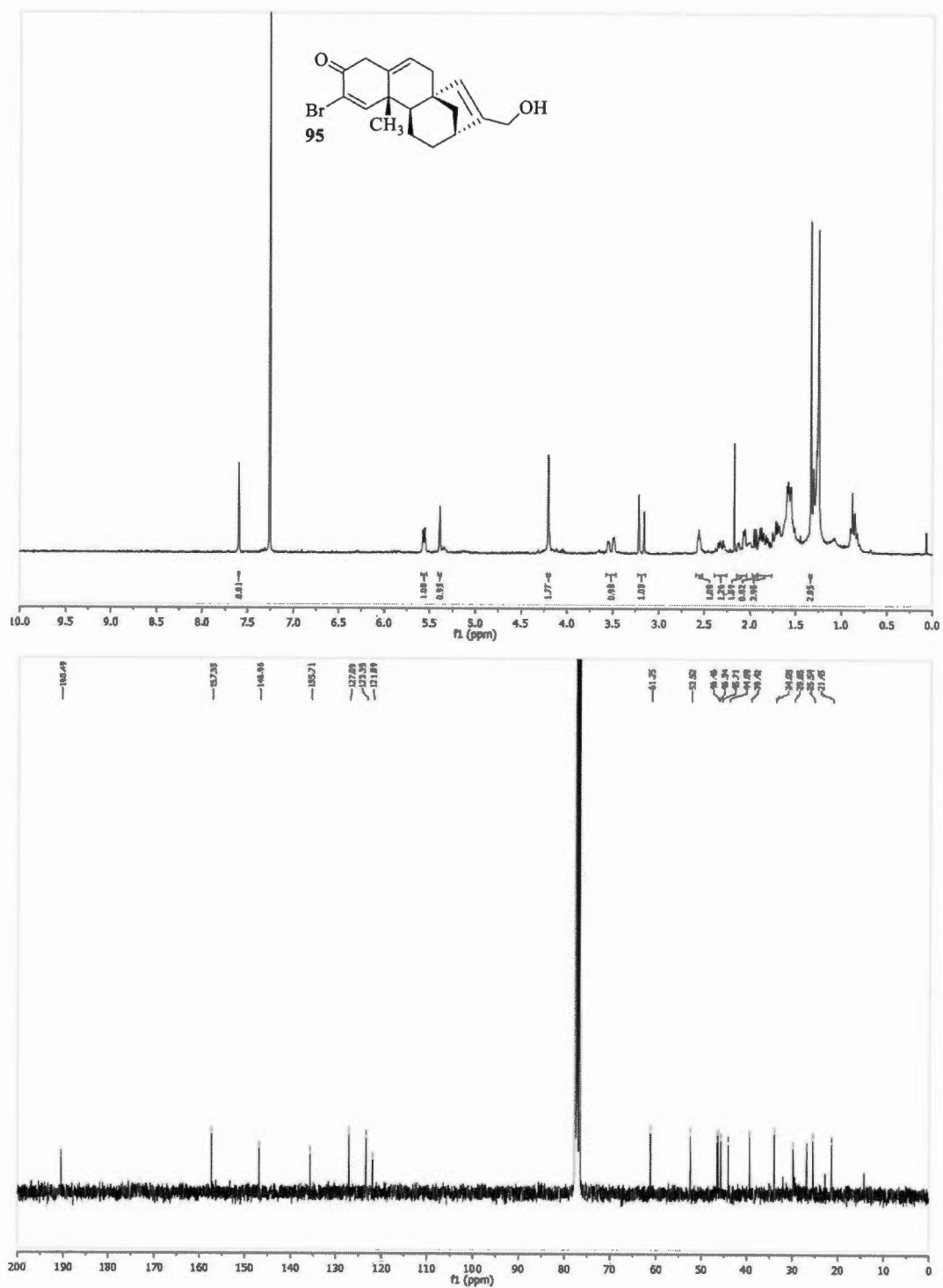




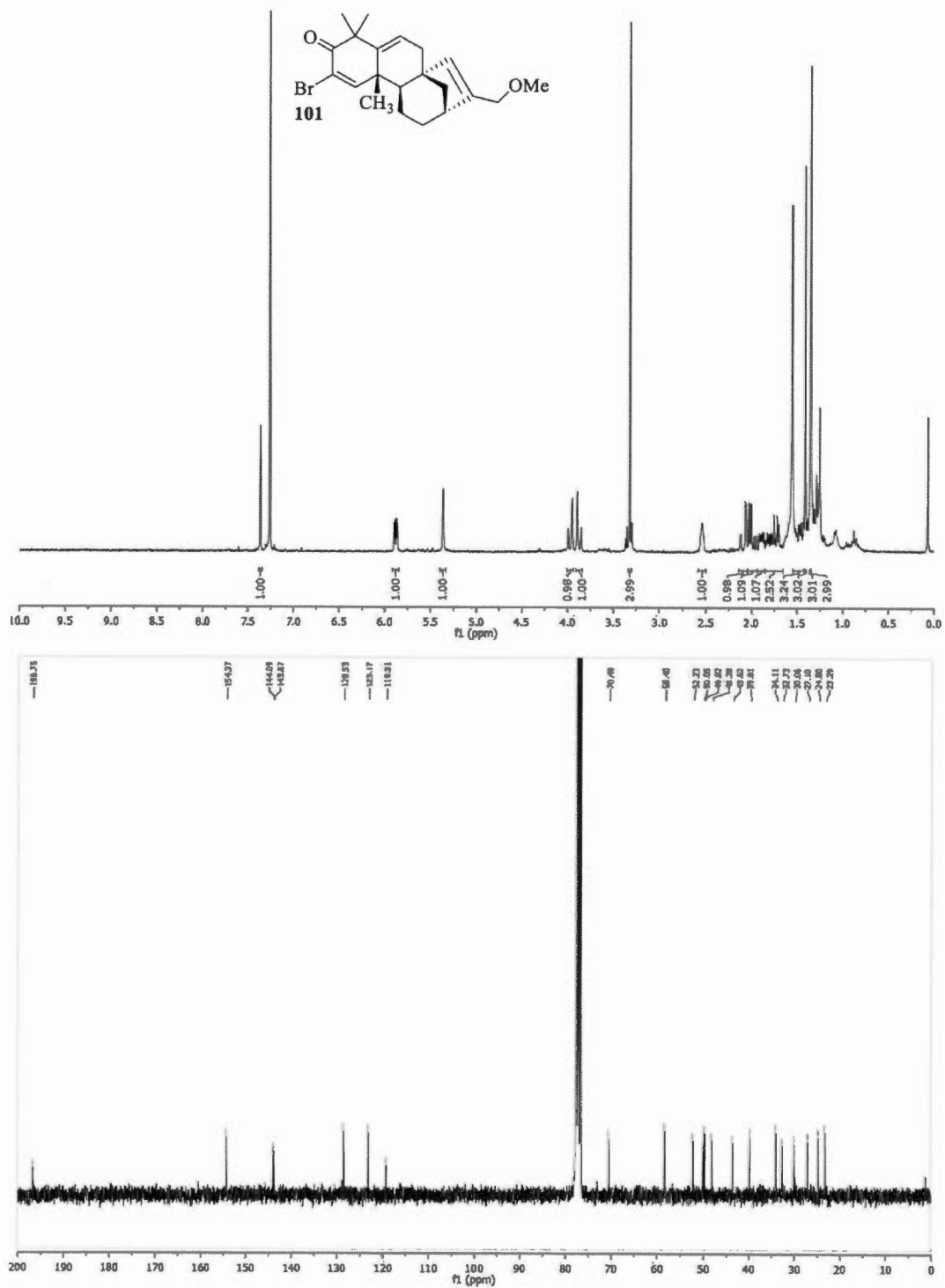


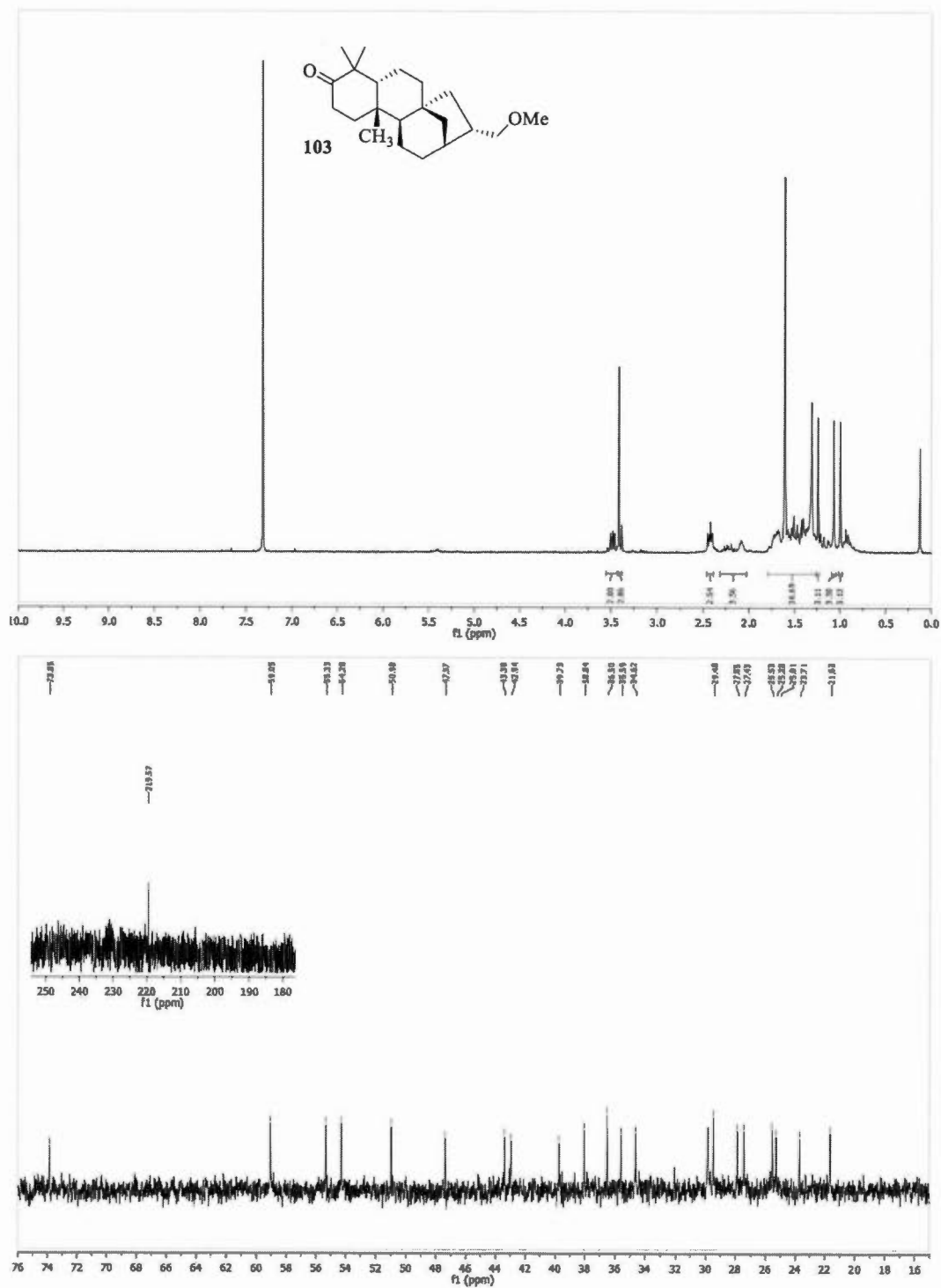


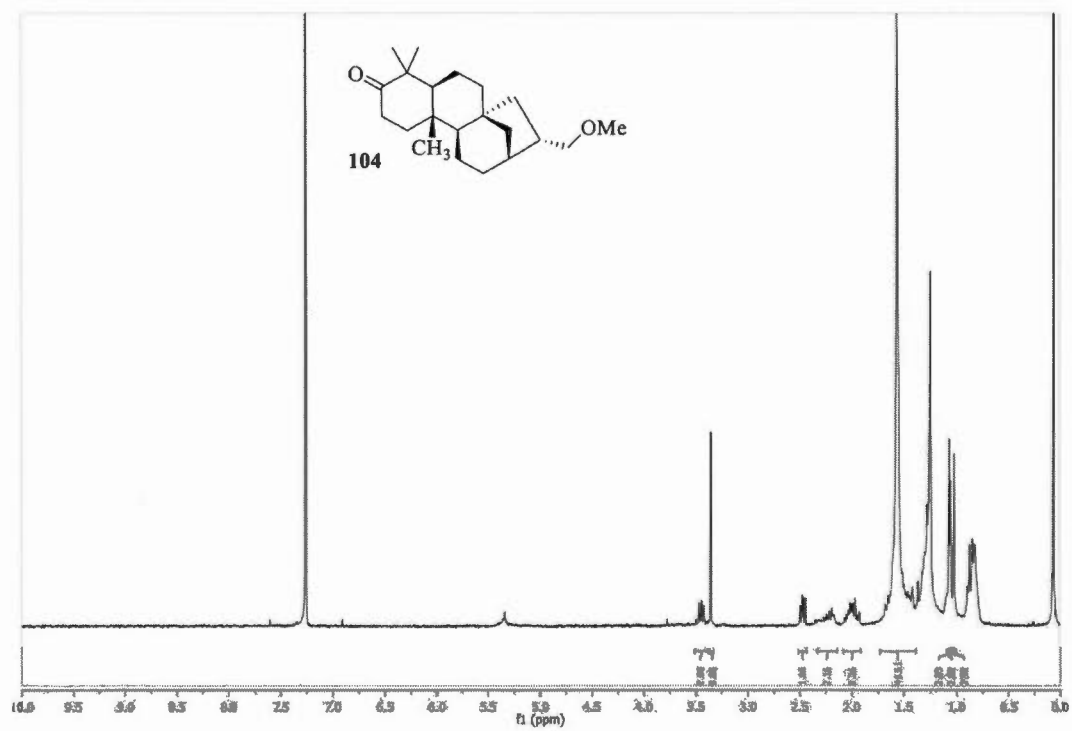










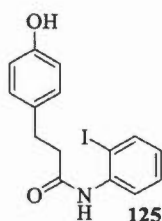


## ANNEXE B

### PARTIE EXPÉRIMENTALE : NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ISOSTRYCHNINE

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), p (pentuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), b (broad). Coupling constants,  $J$ , are reported in Hz. Mass spectra (m/e) were measured in the electrospray (ESI) mode.

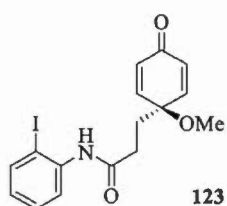
#### 3-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-iodophenyl)propanamide **125**:



To a solution of 2-iodoaniline (2.467 g, 11.26 mmol, 2.8 equiv.) in THF (15 mL) at 0°C, DIBAL-H (11.3 mL, 11.26 mmol, 2.8 equiv.) was added and the solution was stirred during 1.5 h at room temperature. A solution of methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate **4** (725.0 mg, 4.02 mmol, 1.0 equiv.) **124** in THF (2 mL) was then added at room temperature and the reaction was followed by TLC. After completion, HCl 1M was added, followed by ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, and the organic phases were then dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was filtered, concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to afford 1.294 g (88 %) **125** as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (t,  $J$  = 7.2 Hz,

1H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 155.2, 138.9, 138.0, 131.4, 129.4, 129.2, 126.4, 122.9, 115.6, 90.8, 39.8, 30.7; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{INO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 368.0142; found: 368.0133.

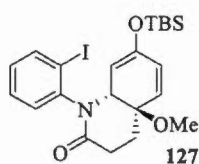
**N-(2-iodophenyl)-3-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propanamide 123:**



To a solution of **125** (867.0 mg, 2.36 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (12 mL) at room temperature, a solution of diacetoxyiodobenzene ("DIB", 912.0 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH (3 mL) was added and the reaction was followed by TLC. After completion, the solution was filtered

through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 511.3 mg (54 %) of **123** as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 6.40 (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.0, 170.0, 150.3, 138.8, 138.0, 131.9, 129.1, 126.3, 122.8, 90.8, 74.9, 53.2, 34.2, 31.5; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{INO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 398.0248; found: 398.0235.

**7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-iodophenyl)-4a-methoxy-1,4,4a,8a-tetrahydroquinolin-2(3H)-one 127:**

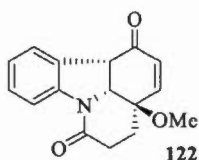


To a solution of **123** (1.1 g, 2.77 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (14 mL) at  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (838 mg, 8.31 mmol, 3.0 equiv.) was added followed by TBSOTf (1.1 g, 4.16 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction was followed by TLC. After completion,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was

added, followed by DCM. The aqueous phase was extracted with DCM, and the organic phases were then dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was filtered, concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography with a

mixture of ethyl acetate/hexane to give 1.22 g (86 %) of **127** as a mixture of *atropisomers*. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 5.96 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.67 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 3H), 3.29 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 3H), 2.70 – 1.80 (m, 7H), 1.25 – 1.11 (m, 1H), 0.86 (s, 18H), 0.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 0.02 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  170.2, 169.1, 148.3, 147.1, 144.3, 142.1, 140.1, 139.7, 132.3, 131.7, 131.5, 129.8, 129.5, 129.3, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 102.3, 101.9, 101.1, 98.8, 75.4, 73.6, 63.8, 60.1, 51.5, 50.9, 30.4, 29.0, 28.2, 26.7, 25.6, 25.5, 25.5, 21.0, 17.9, 17.9, 14.2, -4.4, -4.6, -4.6; **HRMS (ESI):** Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>INO<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 512.1112; found: 512.1111.

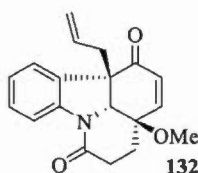
**3a-methoxy-3a1,4,5,11b-tetrahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazole-1,6(3aH)-dione **122**:**



To a solution of **123** (750 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous and degazed MeCN (45 mL), Et<sub>3</sub>N (1.49 g, 14.7 mmol, 10.0 equiv.) was added followed by Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (269 mg, 0.294 mmol, 0.20 equiv.).

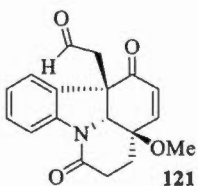
The solution was then refluxed and the reaction was followed by TLC. After completion, the solution was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 325 mg (82%) of **122** as a brown oil. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J$  = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.37 (s,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 2.79 (dt,  $J$  = 17.5, 5.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.16 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  193.1, 167.7, 146.6, 141.9, 134.4, 129.0, 128.2, 126.1, 125.0, 117.1, 69.9, 65.7, 51.2, 48.9, 30.6, 30.2; **HRMS (ESI):** Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 270.1125; found: 270.1112.

**11b-allyl-3a-methoxy-3a1,4,5,11b-tetrahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazole-1,6(3aH)-dione 132:**



To a solution of **122** (394 mg, 1.46 mmol, 1.0 equiv.) in THF (27 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ , KHMDS (0.5 M in toluene, 4.97 mL, 2.49 mmol, 1.7 equiv.) was added and the solution was stirred 10 minutes at  $-78^{\circ}\text{C}$ . Allyl bromide (760 mg, 6.28 mmol, 4.3 equiv.) was then added. The solution was allowed to warm to  $0^{\circ}\text{C}$  and the reaction was followed by TLC. After completion,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, followed by EtOAc. The aqueous phase was extracted with EtOAc, and the organic phases were then dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was filtered, concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 357 mg (79 %) of **132** as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.54 (dtd,  $J = 16.9, 9.7, 5.0$  Hz, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J = 14.2, 4.9$  Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.51 – 2.10 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.8, 167.4, 146.3, 142.2, 134.2, 133.2, 130.5, 129.1, 125.3, 124.9, 120.2, 117.2, 70.7, 67.0, 56.4, 50.5, 39.1, 30.1, 29.1; HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ : 310.1438; found: 310.1438.

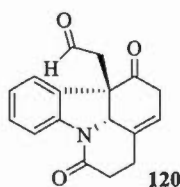
**2-(3a-methoxy-1,6-dioxo-3a,3a1,4,5,6,11b-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11b-yl)acetaldehyde 132:**



To a solution of **132** (23.0 mg, 0.074 mmol, 1.0 equiv.) in 1,4-Dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 1.3 mL), 2,6-lutidine (15.9 mg, 0.149 mmol, 2.0 equiv.) was added followed by  $\text{OsO}_4$  (9.4 mg, 0.0015 mmol, 0.02 equiv.) and  $\text{NaIO}_4$  (63.6 mg, 0.297 mmol, 4.0 equiv.). The solution was stirred at room temperature and the reaction was followed by TLC. After completion,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, followed by DCM. The aqueous phase was extracted with DCM, and the organic phases were then dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was

filtered, concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 20.5 mg (88 %) of **121** as a yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.58 (s,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 3.32 (bs, 5H), 2.82 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.14 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  199.3, 194.1, 166.9, 147.2, 142.0, 134.7, 130.0, 129.7, 125.6, 124.2, 117.4, 70.6, 69.3, 54.0, 50.5, 49.3, 29.9, 28.7; **HRMS (ESI)**: Calc. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 312.1230; found: 312.1213.

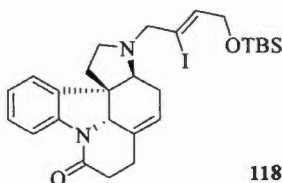
**2-(1,6-dioxo-2,3a1,4,5,6,11b-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11b-yl)acetaldehyde 120:**



To a solution of **121** (11.9 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.0 mL), Zn (25.0 mg, 0.382 mmol, 10.0 equiv.) was added followed by acetic acid (22.9 mg, 0.382 mmol, 10.0 equiv.). The solution was then refluxed and the reaction was followed by TLC. After completion, the solution was filtered through a pad of silica gel and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 6.8 mg (63%) of **120** as a pale yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.66 (bs, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 18.9 Hz, 1H), 3.11 (d,  $J$  = 22.5 Hz, 1H), 2.94 (d,  $J$  = 23.0 Hz, 1H), 2.91 (d,  $J$  = 18.9 Hz, 1H), 2.78 – 2.56 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  204.6, 199.6, 170.7, 141.3, 130.3, 129.9, 129.1, 124.4, 123.9, 118.5, 116.5, 67.8, 55.7, 54.2, 36.6, 32.5, 25.8; **HRMS (ESI)**: Calc. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 282.1125; found: 282.1122.



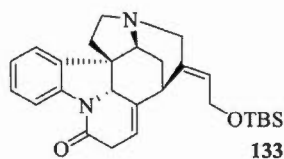
**(Z)-3-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2,3-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(5a1H)-one:**



To a solution of **120** (9.1 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv.) and amine **13** (12.7 mg, 0.039 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH at -78°C, NaBH<sub>3</sub>CN (3.8 mg, 0.055 mmol, 1.7 equiv.) was added. After 1h, another portion of NaBH<sub>3</sub>CN (3.8 mg, 0.055 mmol, 1.7 equiv.) was added, followed by a drop of AcOH. The solution was slowly warmed overnight. After completion NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by Et<sub>2</sub>O. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O, and the organic phases were then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was filtered, concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography with a mixture of ethyl acetate/hexane to give 5.4 mg (29 %) of **118(a/b)** as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

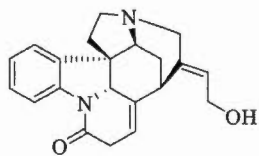
**Characterization of 118a:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.51 (m, 5H), 2.26 – 2.01 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 140.5, 138.3, 136.8, 131.3, 128.1, 125.7, 124.4, 120.2, 115.9, 105.3, 68.1, 64.3, 63.0, 62.0, 52.0, 47.9, 37.1, 33.2, 27.4, 26.0, 22.2, 18.4, -5.0. **Characterization of 118b:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.30 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.34 (m, 3H), 2.21 (dt, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.83 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 141.8, 136.8, 134.0, 133.2, 128.2, 126.6, 124.1, 121.8, 116.1, 105.7, 68.2, 67.3, 66.3, 65.4, 52.7, 50.4, 38.7, 32.8, 27.0, 26.1, 25.9, 18.4, -4.9. **HRMS (ESI):** Calc. for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 577.1742; found: 577.1730.

**(E)-14-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethylidene)-1,2,4,5,5a,1,7-hexahydro-3,5-ethanopyrido[1,2,3-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(3aH)-one 133:**



Compound **133** was prepared according to the conditions reported by the group of Rawal. To a solution of **118a** (5.8 mg, 0.01 mmol, 1 equiv.) in anhydrous and degassed DMF (0.51 mL) under an argon atmosphere were added  $K_2CO_3$  (10.4 mg, 0.046 mmol, 4.6 equiv.),  $Pd(OAc)_2$  (0.45 mg, 0.002 mmol, 0.2 equiv.) and TBAC (5.28 mg, 0.019 mmol, 1.9 equiv.). The resulting mixture was stirred at 70°C for 30 min and then allowed to cool to room temperature and was diluted with  $Et_2O$  (1 mL). The organic phase was washed with  $H_2O$  (2 x 2 mL) and sat. aq. NaCl (2 x 2 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under vacuum. A rapid silica gel chromatography (100:1 AcOEt/ $Et_3N$ ) afforded protected Isostrychnine **133** (2 mg, 45%) identical to the literature.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m in  $CDCl_3$ , 2H), 7.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.85 – 5.78 (m, 1H), 5.55 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.67 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.18 – 2.85 (m, 4H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 1.47 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.4, 141.6, 141.5, 134.6, 134.0, 129.1, 128.6, 124.3, 122.7, 120.6, 114.7, 66.7, 63.0, 59.2, 53.5, 52.5, 52.4, 45.6, 36.8, 34.7, 25.9, 25.2, 18.4, -5.1.

**Isostrychnine:**



Protected isostrychnine **133** (2 mg, 0.0045 mmol) was diluted in THF (0.5 mL) and 1 mL of 1N HCl was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h and 2 mL of a solution of sat. aq.  $NaHCO_3$  was added. The aqueous phase was extracted with  $CHCl_3$  (3 x 1 mL) and the combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under vacuum. A purification on silica gel (90:10:1  $CH_2Cl_2$ :MeOH: $Et_3N$ ) afforded Isostrychnine (1.2 mg, 83% or 37% overall from 14) identical to the literature.  $^1H$  NMR (300 MHz,

**CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 5.90 – 5.81 (m, 1H), 5.59 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 3.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 3H), 1.84 (bs, 1H), 1.51 – 1.43 (d,  $J = 14$  Hz 1H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  168.6, 142.1, 141.5, 137.2, 134.2, 128.7, 127.5, 124.5, 122.8, 120.9, 114.8, 67.1, 63.2, 58.4, 53.8, 52.8, 52.5, 45.9, 37.0, 34.7, 25.6.

**Tables of comparison:**

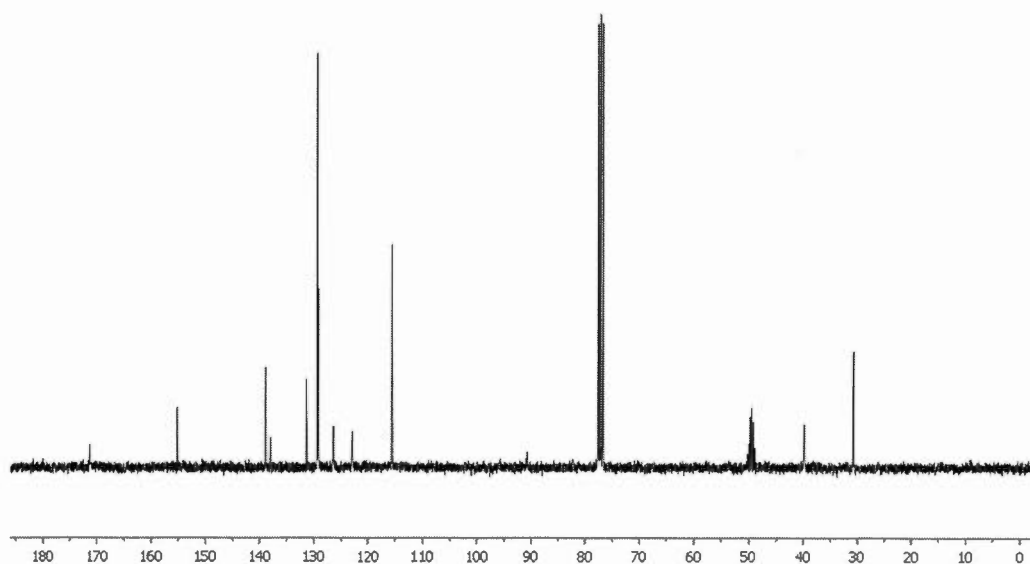
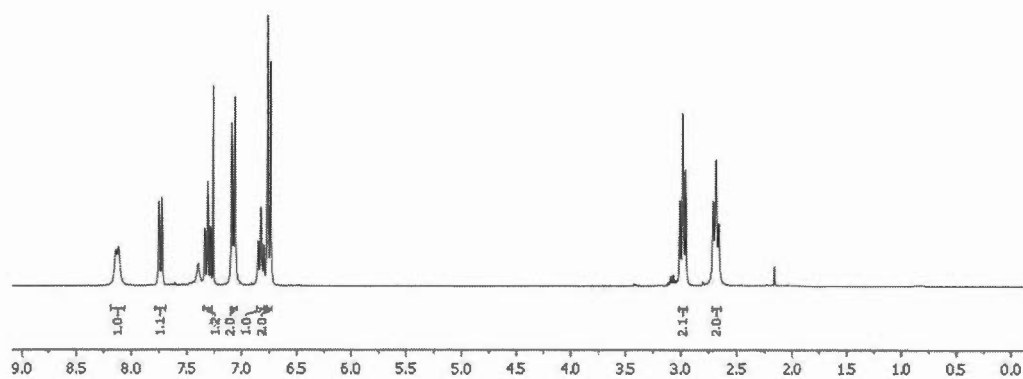
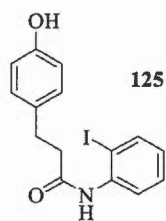
<u>Reported Isostrychnine</u>			<u>Synthetic Isostrychnine</u>		
<u><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>)</u>			<u><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>)</u>		
$\delta$ (ppm)	Integration	Multiplicity	$\delta$ (ppm)	Integration	Multiplicity
8.15	1H	d ( $J = 8\text{Hz}$ )	8.13	1H	d ( $J = 8\text{ Hz}$ )
7.28-7.17	2H	m	7.21-7.24	2H	m
7.09	1H	td ( $J = 7.5, 1.0\text{ Hz}$ )	7.09	1H	t ( $J = 8\text{ Hz}$ )
5.90-5.81	1H	m	5.84-5.87	1H	m
5.59	1H	t ( $J = 7.7\text{ Hz}$ )	5.59	1H	t ( $J = 4\text{ Hz}$ )
4.34-4.20	3H	m	4.25	1H	m
3.67	1H	m	3.66	1H	s
3.63-3.65	2H	m	3.59	2H	m
3.25-3.13	1H	m	3.24-3.21	1H	m
3.09	1H	d ( $J = 6\text{ Hz}$ )	3.05	1H	dd ( $J = 17.4, 6.4\text{ Hz}$ )
3.06-3.01	1H	m	2.94-2.80	3H	m
3.01-2.94	1H	m			
2.94-2.84	1H	m			
2.35-2.10	3H	m	2.26-2.07	3H	m
1.84	1H	bs	1.95	1H	bs

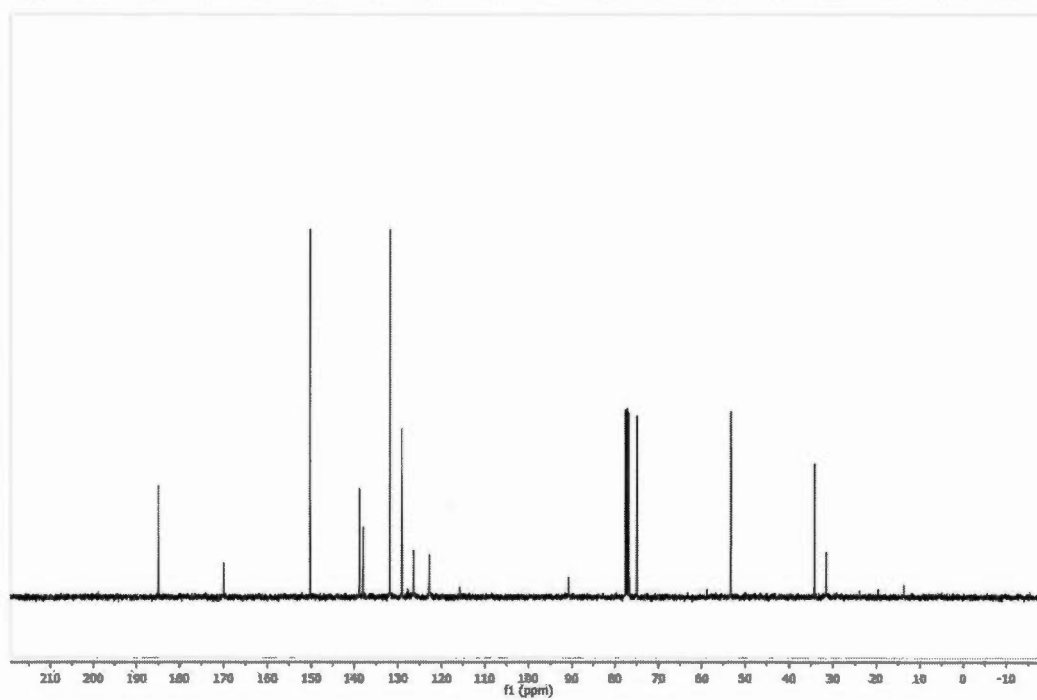
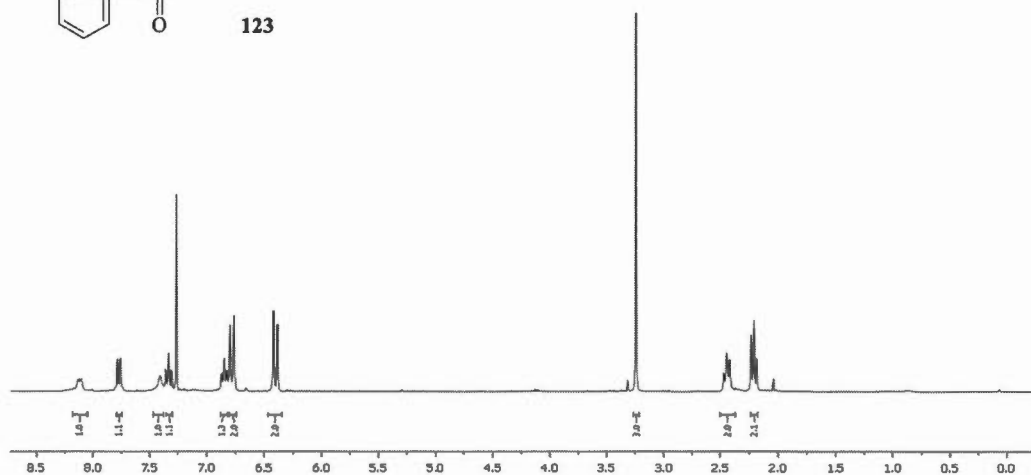
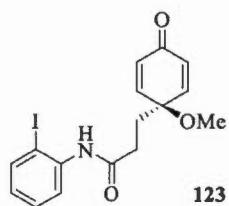
1.51-1.43	1H	d ( $J = 14$ Hz)	1.43	1H	d ( $J = 14.1$ Hz)
-----------	----	------------------	------	----	--------------------

<u>Reported Isostrychnine</u> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<u>Synthetic Isostrychnine</u> (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
168.6	168.2
142.1	141.7
141.5	141.3
137.2	137.1
134.2	133.6
128.7	128.5
127.5	128.2
124.5	124.3
122.8	122.5
120.9	120.8
114.8	114.6
67.1	66.7

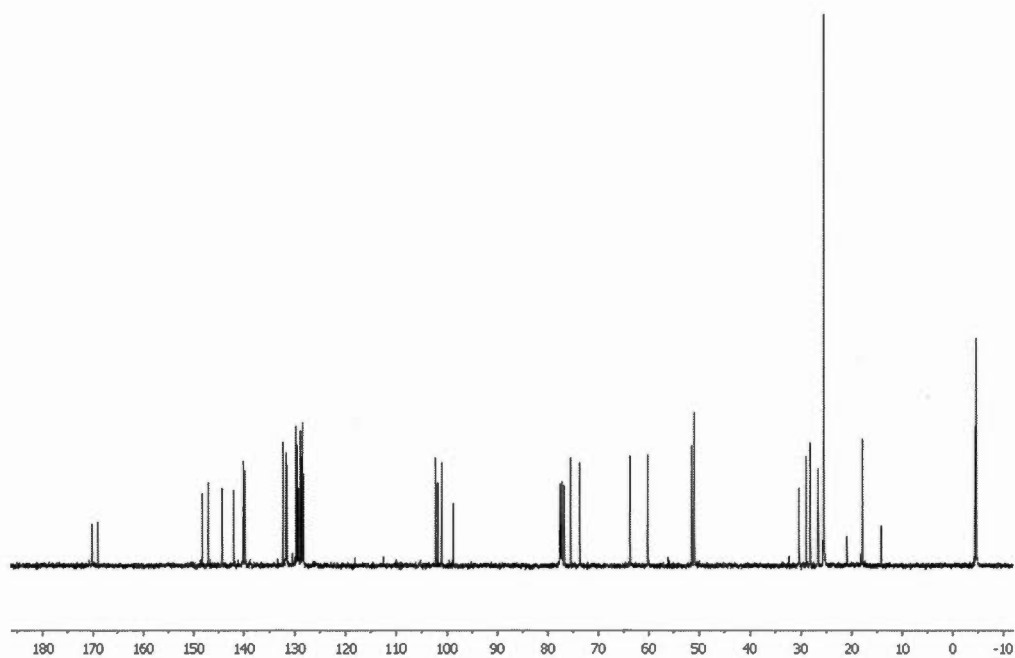
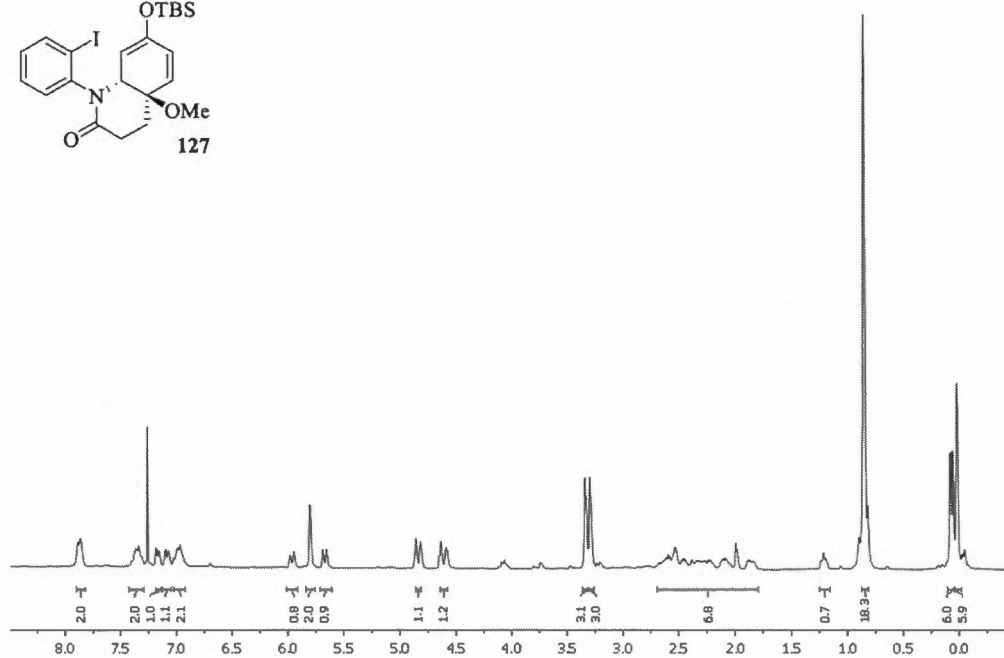
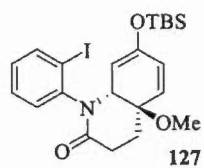
63.2	63.1
58.4	58.3
53.8	53.6
52.8	52.6
52.5	52.3
45.9	45.6
37.0	36.9
34.7	34.5
25.6	25.3
	14.2

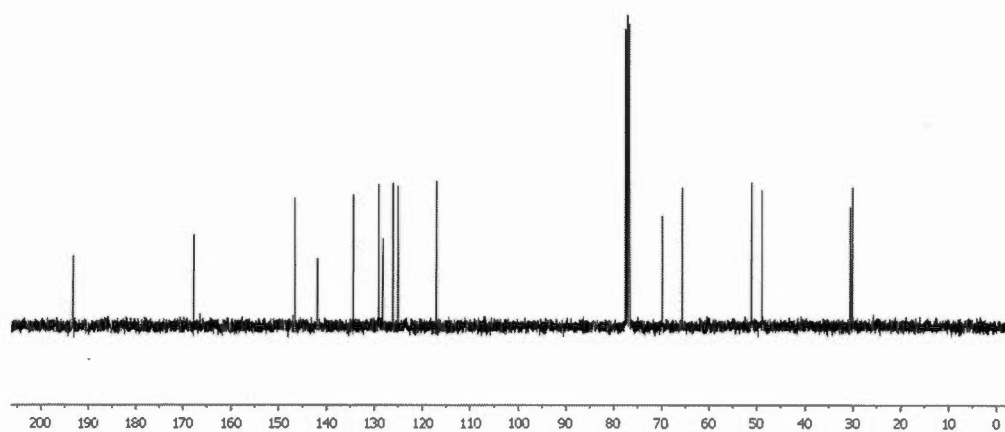
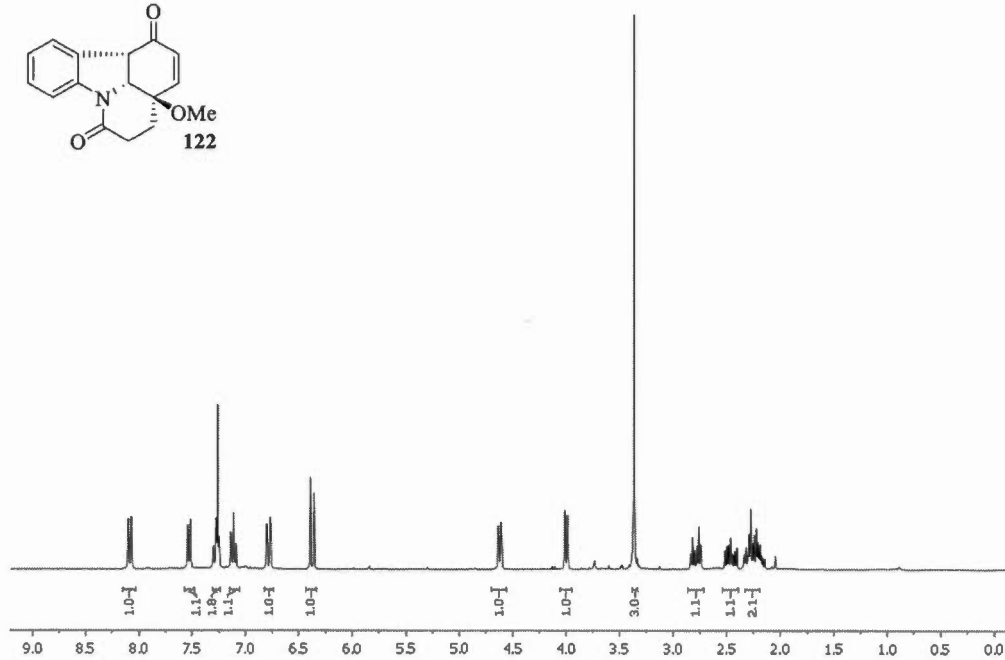
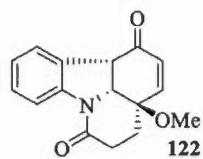
**Copies of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra**

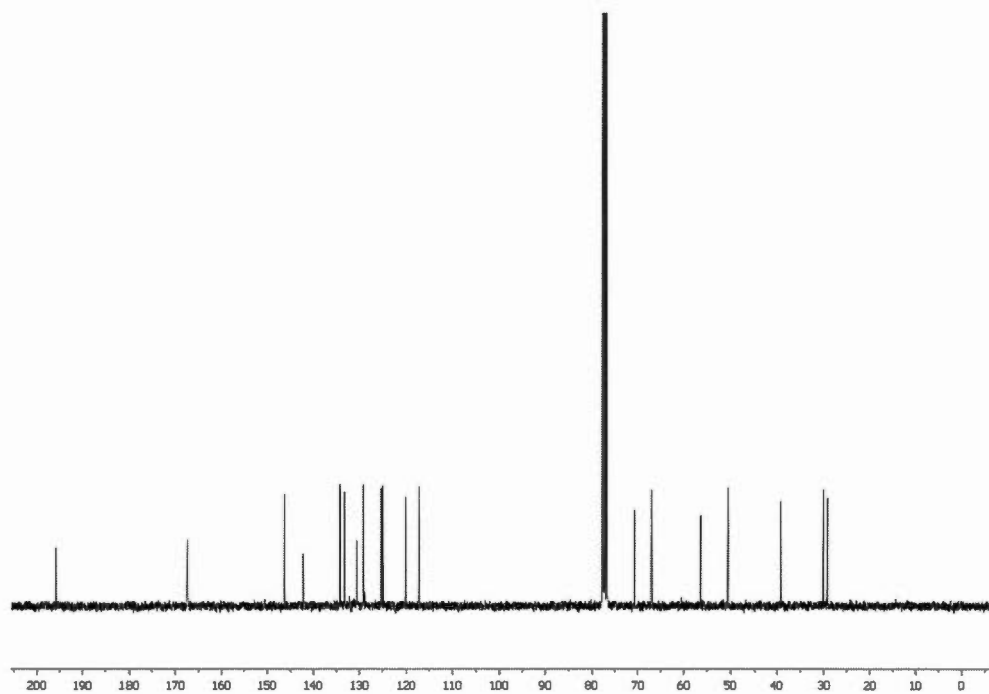
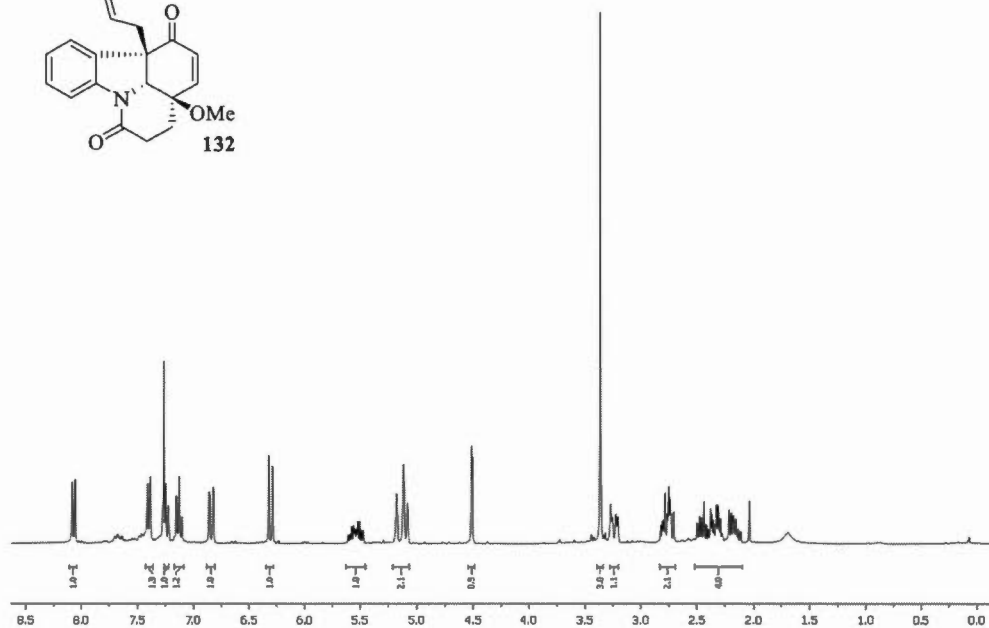


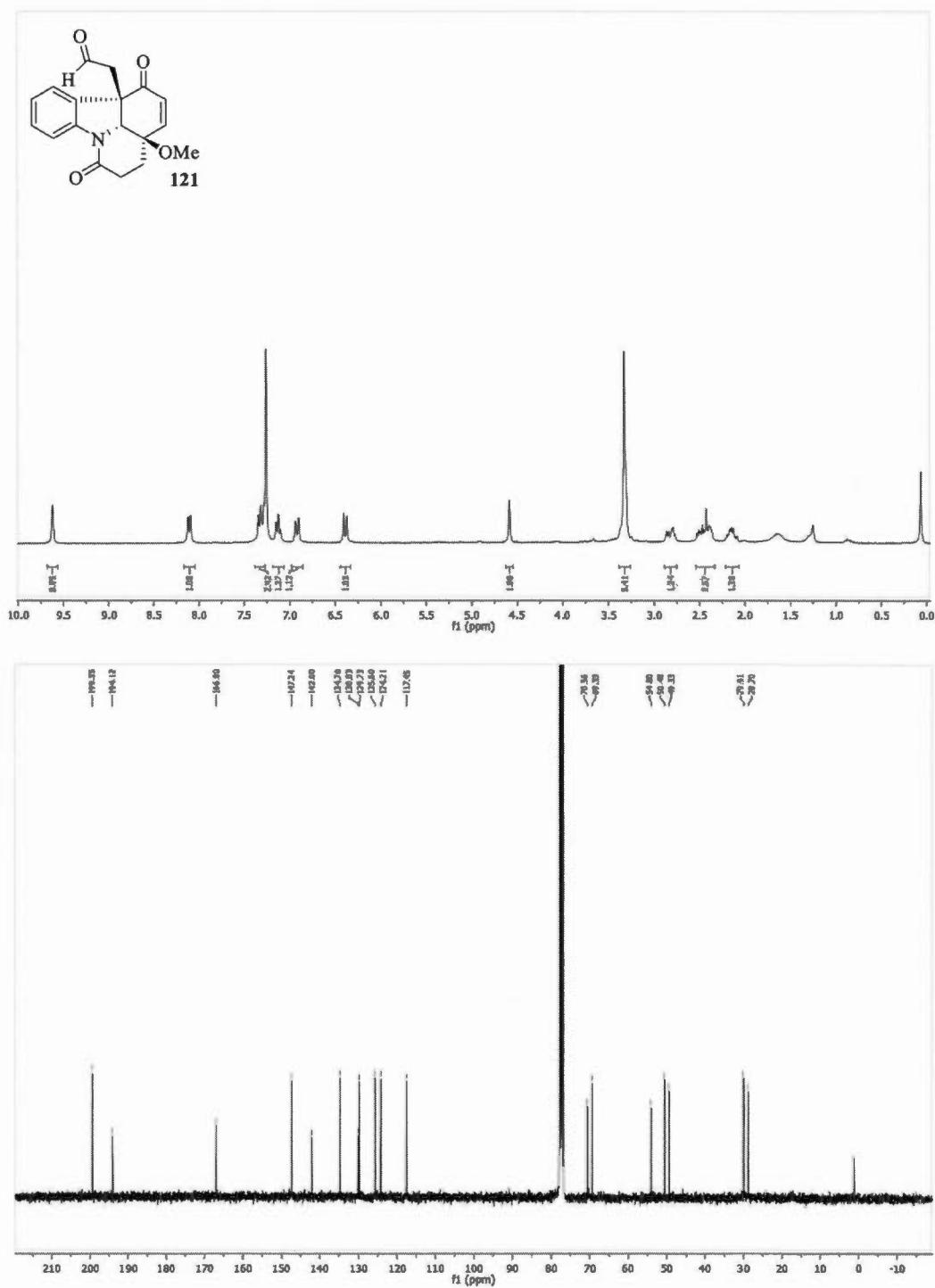


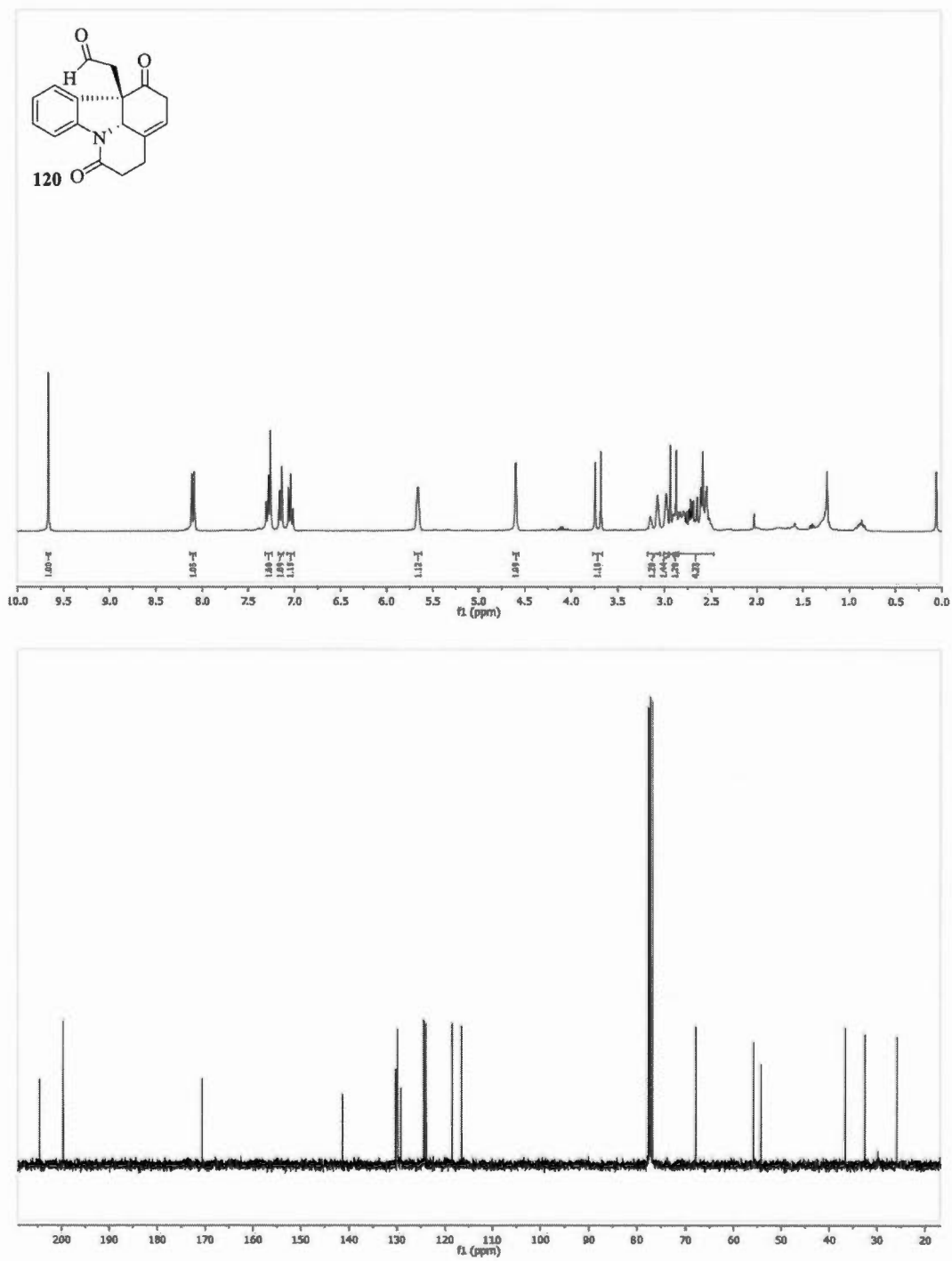


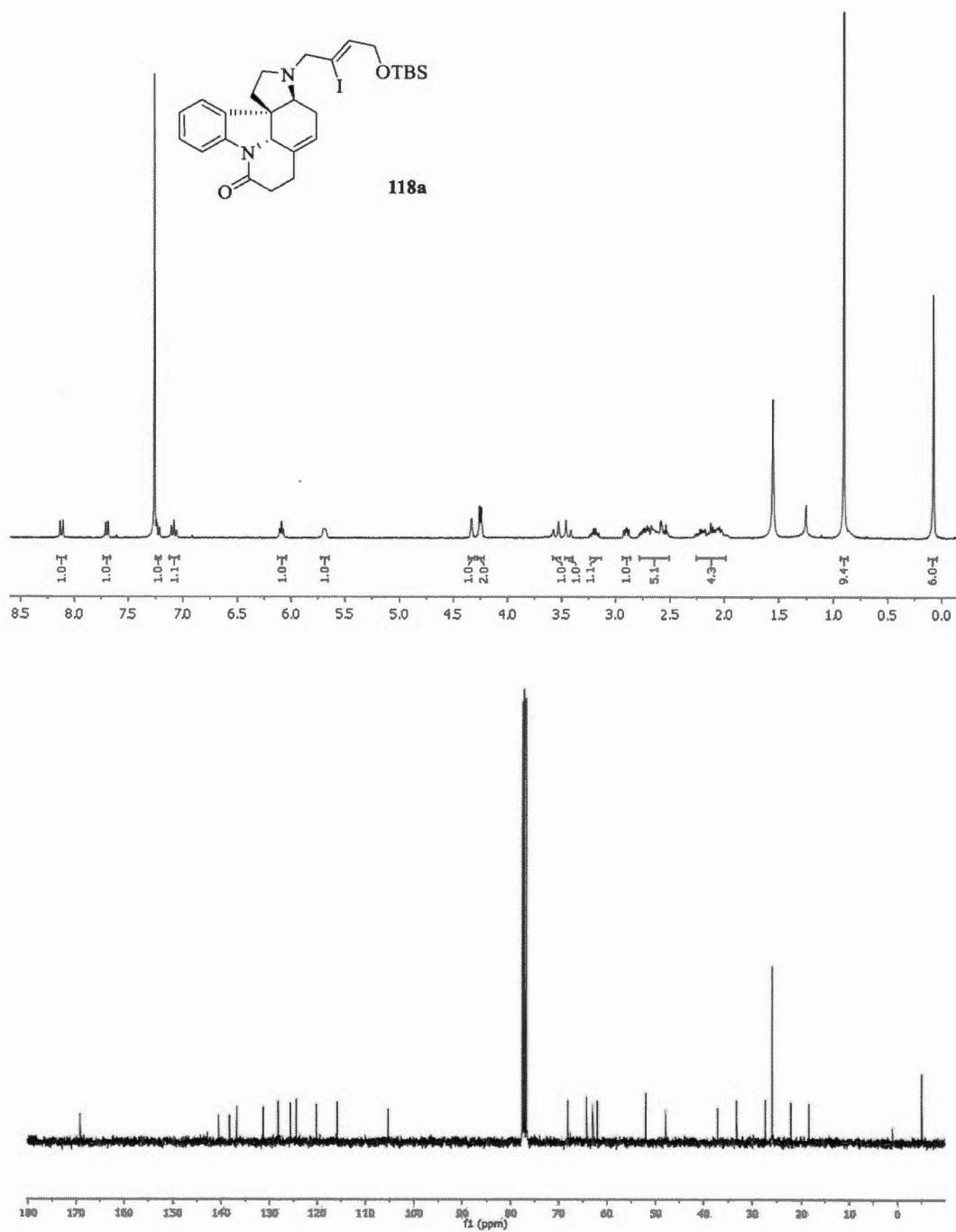


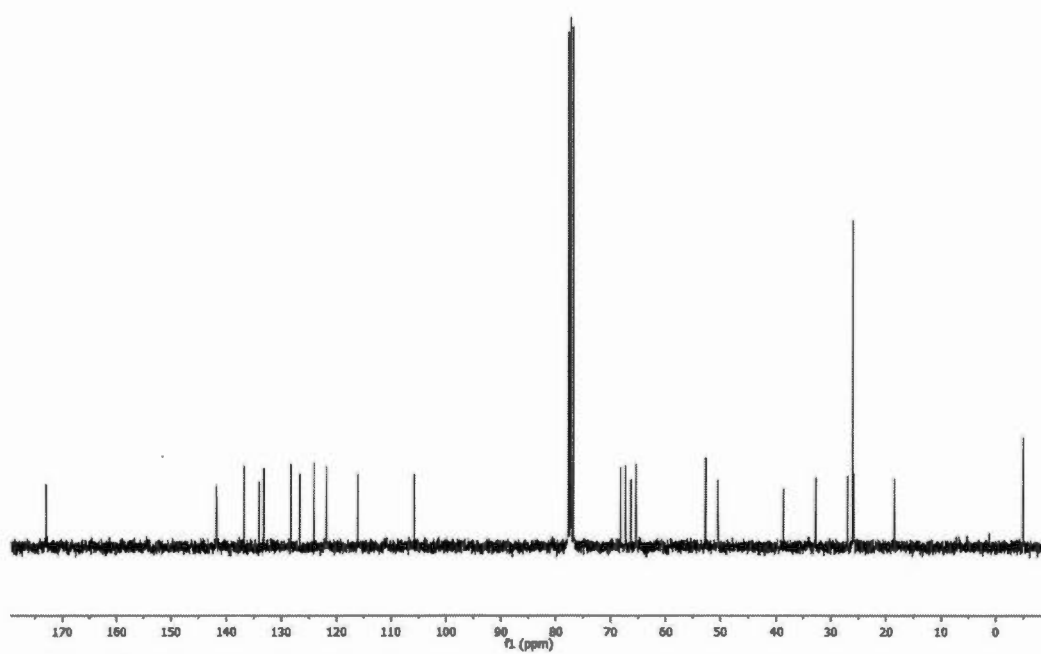
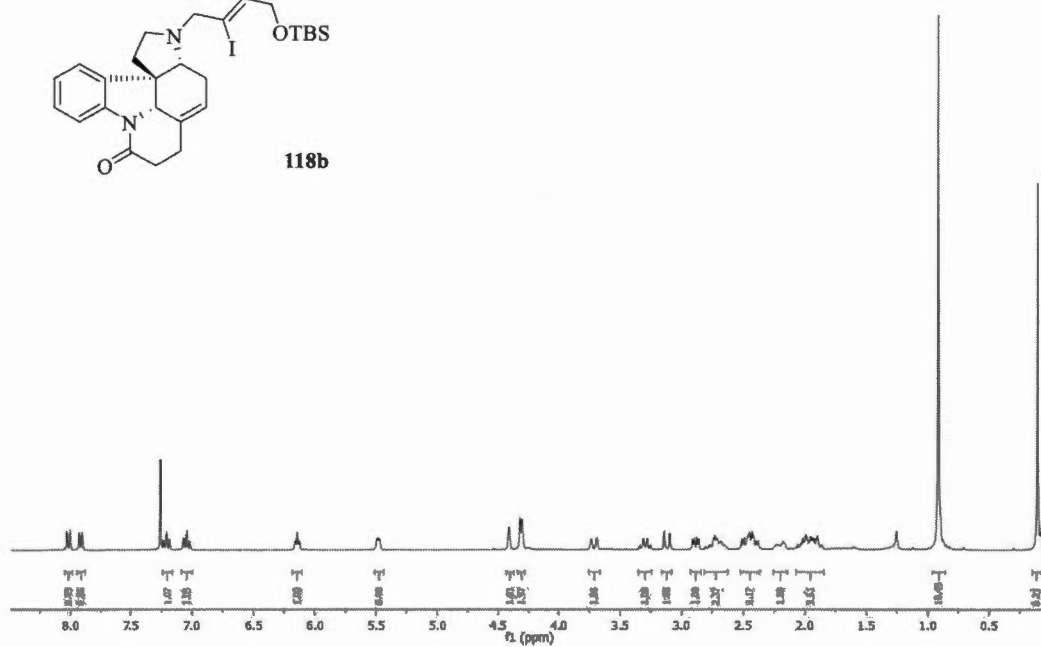
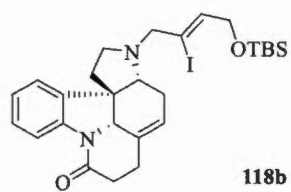


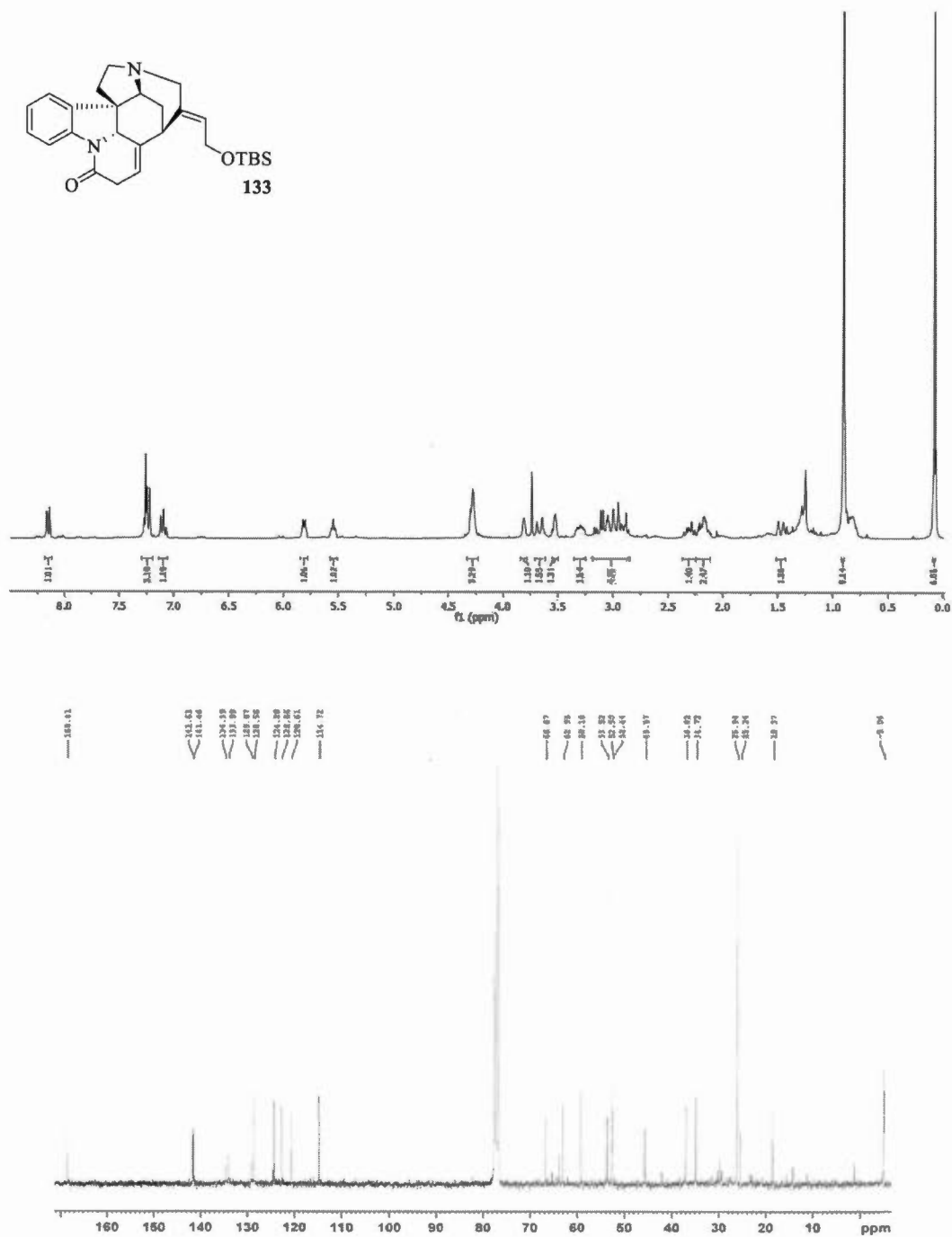




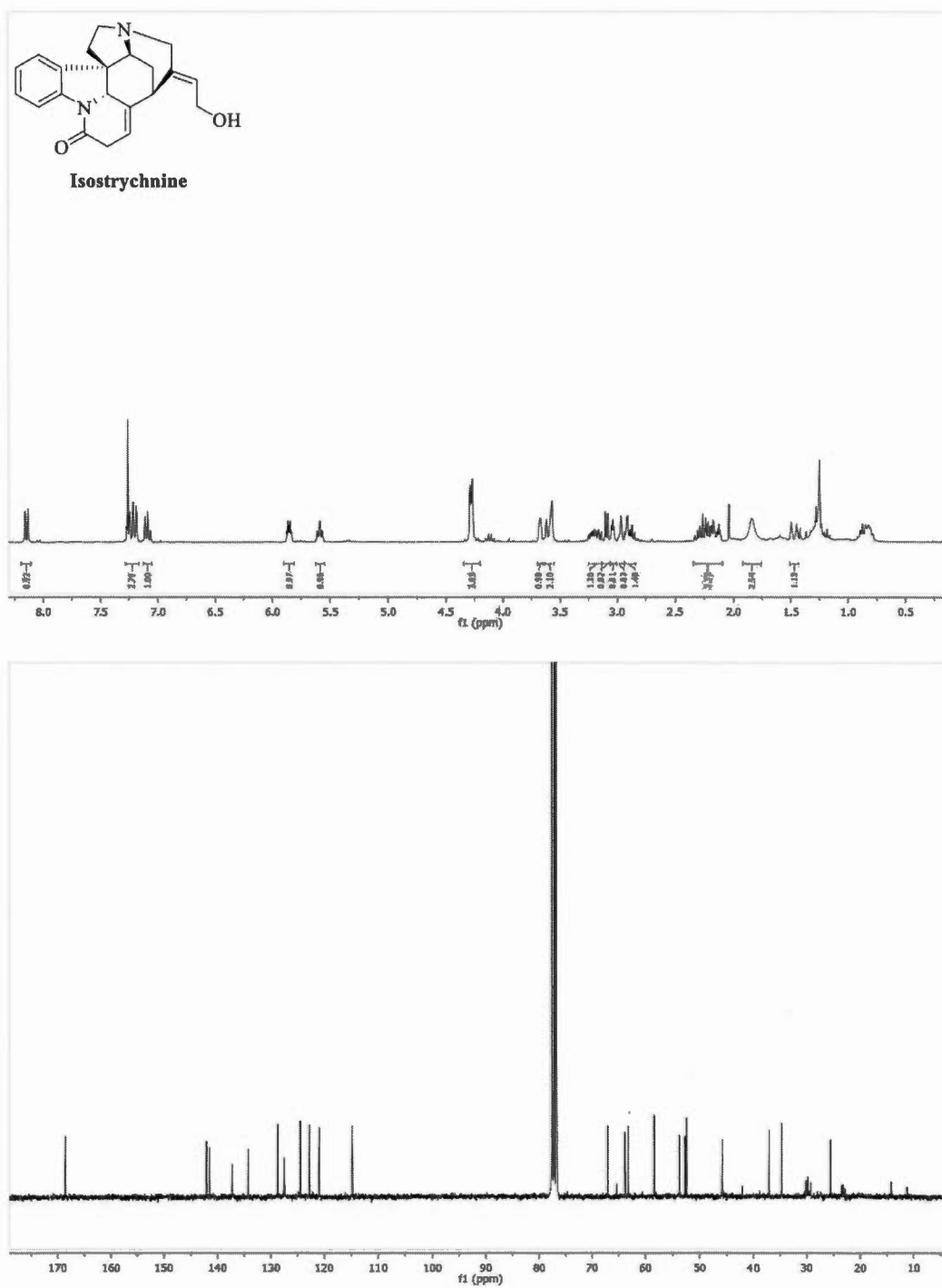










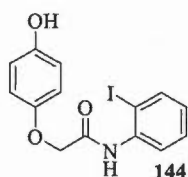


## ANNEXE C

### PARTIE EXPÉRIMENTALE : SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA (-)-STRYCHNOPIVOTINE

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in  $\text{CDCl}_3$  solutions, unless indicated. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), p (pentuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), b (broad). Coupling constants,  $J$ , are reported in Hz. Mass spectra ( $m/e$ ) were measured in the electrospray (ESI) mode.

#### 2-(4-hydroxyphenoxy)-N-(2-iodophenyl)acetamide **144**:

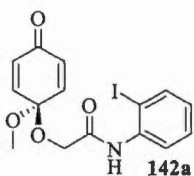


To a solution of 2-iodoaniline (4.37 g, 19.9 mmol, 2.8 eq.) in anhydrous THF (31 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added dropwise DIBAL-H (1M in hexane, 19.9 mL, 19.9 mmol, 2.8 eq.). The solution was stirred at 0°C for 30 min and a solution of methyl 2-(4-hydroxyphenoxy)-acetate **143a** (1.3 g, 7.12 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 12h. A solution of aq. 1N HCl (30 mL) was added, followed by EtOAc (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a solution of sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) yielded 2.1 g of **144** (80%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (bs, 1H), 8.33 (dd,  $J$

= 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td,  $J$  = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 3H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 5.58 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 151.22, 151.2, 139.2, 137.5, 129.5, 126.6, 121.8, 116.5, 116.2, 89.9, 68.4.

**N-(2-iodophenyl)-2-((1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy)acetamide**

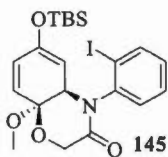
**142a:**



To a solution of **144** (2 g, 5.42 mmol, 1.0 eq.) in methanol (54 mL) at 0°C was added DIB (2.09 g, 6.50 mmol, 1.2 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 5 min and acetone (10 mL) was added. The solution was filtered through a pad of silica gel (EtOAc) and the

filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) afforded 2.01 g of **142a** (97%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (td,  $J$  = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 3H), 6.40 – 6.30 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.6, 167.0, 141.9, 139.1, 137.6, 130.8, 129.5, 126.3, 121.3, 93.2, 89.3, 62.4, 51.4.

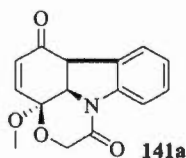
**6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(2-iodophenyl)-8-methoxy-4,4a-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(8aH)-one 145:**



To a solution of **142a** (1.68 g, 4.21 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous DCM (21 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.33 mL, 16.84 mmol, 4.0 eq.) followed by TBSOTf (1.52 mL, 8.42 mmol, 2.0 eq.). The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and a solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) afforded

1.87 g of **145** (86%) as a mixture of atropoisomers. (*The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra are given for information*).

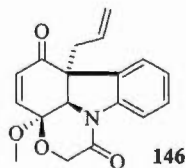
**3a-methoxy-3a1,6a-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazole-1,6(2H,3aH)-dione**  
**141a:**



To a solution of **145** (2.3 g, 4.48 mmol, 1.0 eq.) in freshly distilled  $\text{CH}_3\text{CN}$  (144 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.2 mL, 44.8 mmol, 10.0 eq.) followed by a solution of  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.02 M in THF, 44.5 mL, 0.89 mmol, 0.2 eq.).

The resulting mixture was refluxed for 12 h and cooled to room temperature. Water (100 mL) and  $\text{EtOAc}$  (100 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (30:70  $\text{EtOAc}/n\text{-Hex}$ ) afforded 941 mg of **141a** (78%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.12 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 10.7, 2.2$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.8, 166.6, 144.4, 140.9, 130.9, 129.5, 127.3, 126.1, 125.2, 115.8, 93.9, 64.4, 62.8, 50.2, 48.6.

**6a-allyl-3a-methoxy-3a1,6a-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazole-**  
**1,6(2H,3aH)-dione 146:**

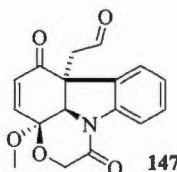


To a solution of **141a** (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (3.7 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under argon atmosphere was added a solution of  $\text{KHMDS}$  (0.5 M in toluene, 1.25 mL, 0.63 mmol, 1.7 eq.). The solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min and allyl bromide

(0.16 mL, 1.85 mmol, 5 eq.) was then added. The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h and at  $0^\circ\text{C}$  for further 30 min. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) was

added, followed by EtOAc (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/*n*-Hex) afforded 76 mg of **146** (66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H, combined with CHCl<sub>3</sub>), 7.12 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.61 – 5.38 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 14.1, 5.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 14.2, 9.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.3, 166.7, 143.7, 141.0, 132.5, 130.7, 130.1, 129.5, 125.4, 125.1, 120.7, 115.8, 94.6, 65.4, 64.4, 56.5, 50.2, 40.9.

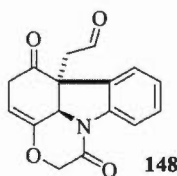
**2-(3a-methoxy-1,6-dioxo-1,2,3a,3a1,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetaldehyde 147:**



To a solution of **146** (78 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of 3:1 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O (2.5 mL) were added 2,6-lutidine (0.06 mL, 0.5 mmol, 2 eq.), NaIO<sub>4</sub> (214 mg, 1.0 mmol, 4 eq.) and OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 0.032 mL, 0.005 mmol, 0.02 eq.) successively. The resulting solution was stirred at room temperature for 2h and a solution of sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) was added, followed by DCM (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and sat. aq. NaCl (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography (40:60 EtOAc/*n*-Hex) afforded 59 mg of the aldehyde **147** (76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 6.36 – 6.11 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.5,

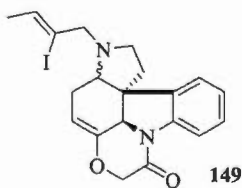
192.6, 166.3, 144.7, 140.8, 130.6, 130.0, 129.4, 125.5, 124.5, 115.9, 94.4, 67.2, 64.5, 53.8, 50.7, 50.3.

**2-(1,6-dioxo-1,2,3a1,5,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetaldehyde **148**:**



To a solution of **147** (58 mg, 0.185 mmol, 1.0eq.) in methanol (9.25 mL) were added zinc (117 mg, 1.85 mmol, 10 eq.) and acetic acid (0.16 mL, 2.78 mmol, 15 eq.). The resulting suspension was stirred at reflux for 1h and then allowed to cool to room temperature. The solids were removed by filtration on celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was taken in EtOAc (10 mL), and washed with water (10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography afforded 33 mg of **148** (63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.1, 199.2, 165.7, 143.8, 140.0, 130.2, 129.5, 125.4, 124.3, 116.0, 95.6, 68.3, 62.8, 57.1, 54.6, 35.5.

**(Z)-3-(2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5a1,7-hexahydro-[1,4]oxazino[4,3,2-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(1H)-one **149** :**



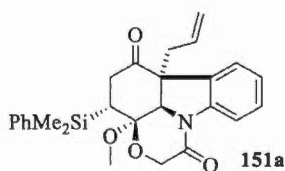
To a solution of **148** (20 mg, 0.0711 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.71 mL) at 0°C were added successively the amine **139** (18 mg, 0.092 mmol, 1.3 eq.), AcOH (10 μL) and NaBH<sub>3</sub>CN (15 mg, 0.242 mmol, 3.4 eq.). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and at room temperature for 1h. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> was carefully added, followed by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 2 mL). The combined organic layers

were washed with sat. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (10:90 EtOAc/*n*-Hex) afforded 28 mg (90%) of **149** as a 1:1 inseparable diastereomeric mixture. (*The <sup>1</sup>H NMR spectra is given for information*)

**Preparation of a 0.125 M solution of (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CuLi in THF:**

To a suspension of lithium (92 mg, 13.13 mmol, 14 eq.) in anhydrous THF (3.5 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added chloro(dimethyl)phenylsilane (290  $\mu$ L, 1.75 mmol, 2 eq.) dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 40h (*The solution takes a dark-red color after few minutes and has to keep this coloration for 40h*). The solution was then transferred *via* a syringe into a flask containing CuCN (78.4 mg, 0.875 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (3.5 mL) at -30°C under an argon atmosphere. The resulting solution was stirred at -30°C for 10 minutes and the temperature was lowered to -78°C before utilisation.

**6a-allyl-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-3a-methoxy-3a,1,4,5,6a-tetrahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazole-1,6(2H,3aH)-dione **151a**:**

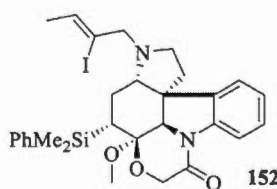


To a solution of **146** (233 mg, 0.749 mmol, 1 eq.) in THF (2.1 mL) at -78°C under an argon atmosphere was added (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CuLi (0.125 M in THF, 7.2 mL, 0.899 mmol, 1.2 eq.). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and a

solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added, followed by EtOAc (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure. Purification by silica gel chromatography (10:90 EtOAc/*n*-Hex) afforded 273 mg of **151(a/b)** as a hardly separable 5:1 mixture of diastereoisomers (82%). **Characterization of the major diastereoisomer 151a** : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44

– 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.11 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.24 – 5.02 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.40 – 4.07 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J = 14.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 14.3, 9.5$  Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.10 (dd,  $J = 11.5, 4.8$  Hz, 1H), 0.33 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.5, 167.9, 140.8, 137.7, 134.0, 132.9, 129.6, 129.6, 129.3, 127.9, 125.2, 125.2, 120.6, 115.9, 101.7, 67.6, 65.0, 58.4, 49.2, 40.1, 35.8, 33.3, -1.7, -3.4.

**5-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-((Z)-2-iodobut-2-en-1-yl)-5a-methoxy-2,3,3a,4,5,5a,5a1,7-octahydro-[1,4]oxazino[4,3,2-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(1H)-one **152**:**

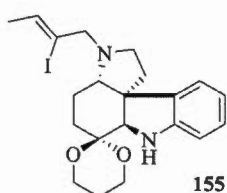


A solution of **151a** (273 mg, 0.614 mmol, 1 eq.) in MeOH (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was bubbled with  $\text{O}_3$  for 2 minutes. The resulting solution was then bubbled with argon for 5 minutes and allowed to warm to  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{PPh}_3$  (242 mg, 0.922 mmol, 1.5 eq.) was then added and the mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 minutes and at room temperature for 5 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (6.2 mL) at  $0^\circ\text{C}$  and the amine **139** (120 mg, 0.614 mmol, 1.0 eq.), AcOH (0.05 mL) and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (130 mg, 2.07 mmol, 3.4 eq.) were added successively. The resulting mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 1h and at room temperature for 15 minutes. A solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) was added, followed by  $\text{CHCl}_3$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (5:95 EtOAc/*n*-Hex) afforded 283 mg of **152** (62% over two steps).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.16 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 5.80 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 31.9, 14.7$  Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.01 (td,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.86 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 16.9, 9.1$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 6.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.35



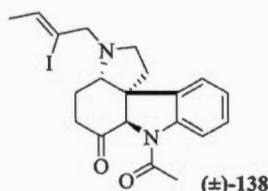
(dd,  $J = 10.8, 3.7$  Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.79 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.51 (ddd,  $J = 14.4, 6.1, 3.8$  Hz, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 0.36 (s, 3H), 0.28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 139.9, 139.2, 134.1, 131.5, 128.9, 128.2, 127.8, 124.9, 123.9, 115.6, 109.0, 102.7, 77.4, 69.7, 68.5, 64.2, 63.6, 52.9, 51.6, 49.4, 38.5, 29.8, 25.9, 21.8, -0.4, -2.7.

**3'-((Z)-2-iodobut-2-en-1-yl)-1',2',3',3a',4',5',6a',7'-octahydrospiro[[1,3]dioxane-2,6'-pyrrolo[2,3-d]carbazole] **155**:**

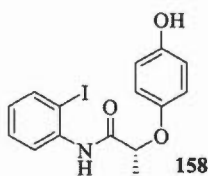


A solution of pentacycle **152** (263 mg, 0.461 mmol, 1.0 eq.) in 0.7N HCl in dry 1,3-propanediol (12 mL) under an argon atmosphere was stirred at 50°C for 12h. The solution was then allowed to cool to room temperature and a solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) was added, followed by  $\text{CHCl}_3$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) and sat. aq. NaCl (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography (5:94 EtOAc/*n*-Hex) afforded 91 mg of **155** (42%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.86 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.09 – 3.94 (ddd,  $J = 24.0, 12.0, 3.0$  Hz, 2H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 3.00 (td,  $J = 9.2, 5.0$  Hz, 1H), 2.76 (td,  $J = 10.1, 5.2$  Hz, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.07 (ddd,  $J = 13.1, 9.6, 5.9$  Hz, 1H), 1.94 (dtd,  $J = 20.6, 10.3, 5.2$  Hz, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 138.7, 130.3, 127.3, 123.7, 118.7, 110.8, 108.8, 98.9, 68.9, 65.7, 63.6, 59.5, 59.2, 54.3, 48.9, 34.3, 25.5, 22.2, 21.7, 18.9.

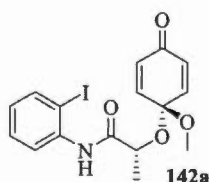
**7-acetyl-3-((Z)-2-iodobut-2-en-1-yl)-3,3a,4,5,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazol-6(2H)-one ( $\pm$ )-138:**



To a solution of **155** (20 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of 2:1 pyridine/DCM (1.1 mL) was added acetic anhydride (73  $\mu$ L, 0.077 mmol, 18.0 eq.). The resulting solution was stirred at room temperature for 5h and then a solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL) was added, followed by DCM (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude residue was dissolved in acetic acid (0.25 mL) and a solution of 1N aq.  $\text{HCl}$  (0.25 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 45°C for 90 min and then allowed to cool to room temperature. A solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL) was added, followed by DCM (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq.  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography afforded 17 mg of ( $\pm$ )-**138** (89%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.94 (q,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.42 – 3.10 (m, 4H), 2.55 (td,  $J$  = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.09 (m, 5H), 1.92 – 1.66 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.8, 170.3, 143.0, 133.3, 132.2, 128.9, 124.4, 121.5, 117.9, 109.0, 74.6, 65.6, 62.5, 59.2, 50.1, 38.5, 38.4, 34.2, 24.1, 23.8, 21.9.

**(*R*)-2-(4-hydroxyphenoxy)-*N*-(2-iodophenyl)propanamide 158:**

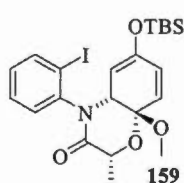
To a solution of 2-iodoaniline (1.7 g, 8.02 mmol, 2.8 eq.) in anhydrous THF (13 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added dropwise DIBAL-H (1M in hexane, 8.02 mL, 8.02 mmol, 2.8 eq.). The solution was stirred at 0°C for 30 min and a solution of methyl (2*R*)-2-(4-hydroxyphenoxy)-propanoate (561 mg, 2.86 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (1.5 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 12h. A solution of aq. 1N HCl (15 mL), followed by EtOAc (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with a solution of sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) yielded 955 mg of **158** (87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.58 (m, 4H), 4.71 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 151.5, 150.4, 139.1, 137.3, 129.3, 126.6, 122.0, 117.2, 116.5, 90.4, 76.1, 18.9. **HRMS (ESI):** Calc. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub> (M+K)<sup>+</sup>: 421.965; found: 421.9658. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = 16 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) : +11.0°.

**(*R*)-*N*-(2-iodophenyl)-2-((1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy)propanamide 142b:**

To a solution of **158** (106 mg, 0.279 mmol, 1.0 eq.) in methanol (2.8 mL) was at 0°C was added DIB (117 mg, 0.363 mmol, 1.3 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 5 min and acetone (3 mL) was added. The solution was filtered through a pad of silica (EtOAc) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) afforded 102 mg of **142a** (89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 6.38 – 6.25 (m, 2H), 4.57

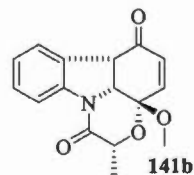
(q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.7, 171.2, 142.4, 142.4, 139.0, 137.7, 130.7, 130.6, 129.4, 126.1, 121.0, 93.5, 89.2, 70.1, 51.5, 20.6. HRMS (ESI): Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 436.0016; found: 436.0004.  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = 10.25$  mg.mL $^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): +77.1°.

**(2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(2-iodophenyl)-8*a*-methoxy-2-methyl-4,4*a*-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(8*aH*)-one 159:**



To a solution of **142a** (1.82 g, 4.4 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous DCM (22 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.45 mL, 17.6 mmol, 4.0 eq.) followed by TBSOTf (1.59 mL, 8.8 mmol, 2.0 eq.). The resulting mixture was allowed to gradually warm to room temperature and was stirred for 12h. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was then added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) afforded 2.18 g of **159** (94%) as a mixture of diastereoisomers and atropoisomers. (The  $^1\text{H}$  NMR spectra is given for information).

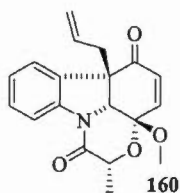
**2*R*,3*aS*,3*a* $^1$ *R*,6*aS*)-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a* $^1$ ,6*a*-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*jk*]carbazole-1,6(2*H*,3*aH*)-dione 141b:**



To a solution of **159** (2.18 g, 4.14 mmol, 1.0 eq.) in freshly distilled  $\text{CH}_3\text{CN}$  (138 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.74 mL, 41.4 mmol, 10.0 eq.) followed by a solution of  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.02 M in THF, 41 mL, 0.827 mmol, 0.2 eq.). The resulting mixture was refluxed for 12 h and cooled to room temperature. Water (100 mL) and EtOAc (100 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered

and concentrated under reduced pressure. The  $^1\text{H}$  NMR of the crude compound showed a ratio of 1:19 (minimum observable by NMR 300 MHz) of two diastereoisomers. Purification by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/*n*-Hex) afforded 884 mg of the major diastereoisomer **141b** (74%). **Characterization of the major isomer:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t,  $J$  = 8 Hz 1H), 7.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J$  = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.23 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.55 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 169.4, 144.8, 141.1, 129.6, 129.4, 127.3, 126.1, 125.0, 115.5, 94.0, 68.9, 63.0, 50.0, 48.5, 14.7.  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = 0.9  $\text{mg.mL}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): +46.7°. **Characterisation of the minor isomer:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.67 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 167.1, 145.2, 141.5, 134.5, 129.4, 128.1, 126.1, 125.8, 117.2, 93.0, 71.9, 63.1, 50.6, 49.5, 18.1.  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c$  = 3  $\text{mg.mL}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): +113.3°. For both compounds: **HRMS (ESI):** Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 286.1074; found: 286.1074.

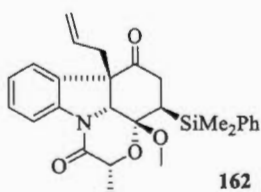
**(2*R*,3*aS*,3*a*<sup>1</sup>*R*,6*aS*)-6*a*-allyl-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a*<sup>1</sup>,6*a*-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*jk*]carbazole-1,6(2*H*,3*aH*)-dione 160:**



To a solution of **141b** (884 mg, 3.1 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (56 mL) at -78°C under an argon atmosphere was added a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 10.54 mL, 5.27 mmol, 1.7 eq.). The solution was stirred at -78°C for 30 min and allyl bromide (1.14 mL, 13.3 mmol, 4.3 eq.) was then added. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and at 0°C for further 30 min. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) was added, followed by EtOAc (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with

sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/*n*-Hex) afforded 756 mg of **160** (75%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.40 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.2, 169.5, 144.0, 141.2, 132.7, 130.2, 129.6, 129.2, 125.1, 125.0, 120.6, 115.4, 94.6, 68.9, 66.0, 56.3, 49.9, 41.9, 14.6. HRMS (ESI): Calc. for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 348.1206; found: 348.1213. [α]<sub>D</sub> (25°C, c = 6.9 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +62.0°.

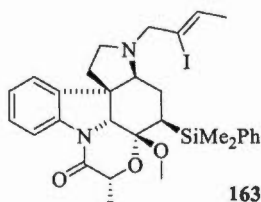
**(2*R*,3*aR*,3*a*<sup>1</sup>*R*,4*R*,6*aS*)-6*a*-allyl-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a*<sup>1</sup>,4,5,6*a*-tetrahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*jk*]carbazole-1,6(2*H*,3*aH*)-dione **162**:**



To a solution of **160** (99 mg, 0.304 mmol, 1 eq.) in THF (0.6 mL) at -78°C under an argon atmosphere was added (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CuLi·LiCl (0.125 M in THF, 5.1 mL, 0.638 mmol, 2.1 eq.). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and a sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) was added, followed by EtOAc (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure. Purification by silica gel chromatography (5:95 EtOAc/*n*-Hex, then 100% CHCl<sub>3</sub>) afforded 94 mg of **162** (63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.3, 9.5 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.7, 170.1, 141.1, 137.9, 134.1, 133.0, 129.8, 129.6, 129.3, 127.9, 125.2, 124.9, 120.5, 115.8, 101.6, 69.4, 68.5, 58.3,

49.1, 40.3, 35.7, 32.6, 14.5, -1.3, -3.6. **HRMS (ESI)**: Calc. for  $C_{27}H_{31}NO_4Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 462.2095; found: 462.2096.  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = 3 \text{ mg.mL}^{-1}$ ,  $CHCl_3$ ): +109°.

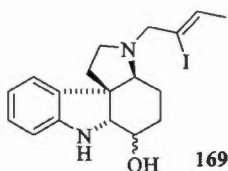
**(3a*S*,5*R*,5a*R*,5a'*R*,7*R*,13b*R*)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-((*Z*)-2-iodobut-2-en-1-yl)-5a-methoxy-7-methyl-2,3,3a,4,5,5a,5a',7-octahydro-[1,4]oxazino[4,3,2-*lm*]pyrrolo[2,3-*d'*]carbazol-8(1*H*)-one 163**:



A solution of **162** (88 mg, 0.191 mmol, 1 eq.) in MeOH (6 mL) at -78°C was bubbled with  $O_3$  for 2 minutes. The resulting solution was then bubbled with argon for 5 minutes and allowed to warm to 0°C.  $PPh_3$  (100 mg, 0.381 mmol, 2 eq.) was then added and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and at room temperature for 5 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.9 mL) at 0°C and the amine **139** (57 mg, 0.289 mmol, 1.5 eq.), AcOH (0.05 mL) and  $NaBH_3CN$  (41 mg, 0.649 mmol, 3.4 eq.) were added successively. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1h and at room temperature for 15 minutes. A solution of sat. aq.  $NaHCO_3$  (5 mL) was added, followed by  $CHCl_3$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $CHCl_3$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq.  $NaCl$ , dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (5:95 EtOAc/*n*-Hex) afforded 76 mg of **163** (63%).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.22 (td,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 5.81 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.03 (td,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.9, 9.1$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 10.9, 3.7$  Hz, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 2H), 0.40 (s, 3H), 0.27 (s, 3H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.0, 140.1, 139.7, 139.2, 134.1, 131.4, 128.8, 128.2, 127.7, 124.7, 123.8, 115.4, 109.0, 102.5, 70.4, 68.6, 67.9, 64.1, 52.8, 51.6, 49.3, 38.7, 25.5, 21.8, 21.6, 14.6, 0.0, -2.9. **LRMS (ESI)**:

Calc. for  $C_{30}H_{37}IN_2O_3Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 628.16; found 628.30.  $[\alpha]_D$  (25°C,  $c = 6$  mg.mL<sup>-1</sup>,  $CHCl_3$ ): +24.0°.

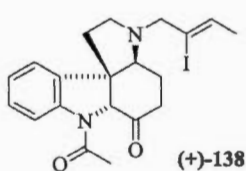
**(3a*S*,6a*R*,11b*S*)-3-((*Z*)-2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-6-ol 169:**



To a solution of **163** (50 mg, 0.080 mmol, 1.0 eq.) in 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O (0.8 mL) was added conc. aq. HCl (10 μL). The resulting solution was stirred at 50°C for 2h and then allowed to cool to room temperature. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added carefully, followed by CHCl<sub>3</sub> (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in ethanol (0.8 mL) and cooled to 0°C. NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0.8 mmol, 10 eq.) was then added and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature and stirred at this temperature for 6hr. After completion, a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added, followed by CHCl<sub>3</sub> (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (2:8 EtOAc/*n*-Hex) afforded 28 mg (85%) of alcohols **169** as a mixture epimers. **HRMS (ESI)**: Calc. for  $C_{18}H_{23}IN_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 411.0928; found: 411.0928. (*The <sup>1</sup>H NMR spectra is given for information*)



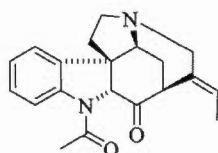
**(3a*S*,6a*R*,11b*R*)-7-acetyl-3-((*Z*)-2-iodobut-2-en-1-yl)-3,3a,4,5,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-6(2*H*)-one (+)-138:**



To a solution of **169** (49 mg, 0.119 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous DCM (1.2 mL) at 0°C under an argon atmosphere were added successively Et<sub>3</sub>N (83 μL, 0.594 mmol, 5 eq.) and TMSOTf (41 μL, 0.237 mmol, 2 eq.). The resulting solution was stirred at 0°C for 10 minutes and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added, followed by DCM (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in anhydrous DCM (1.2 mL) under an argon atmosphere and cooled to 0°C. Pyridine (48 μL, 0.594 mmol, 5 eq.) was added, followed by AcCl (17 μL, 0.237 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1h. The solution was diluted with DCM (3 mL) and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture of protected alcohols was dissolved in methanol (1.2 mL) at room temperature and TsOH.H<sub>2</sub>O (10 mg) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added, followed by DCM (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was taken in MeCN (1.2 mL) and NMO (28 mg, 0.237 mmol, 2 eq.) and TPAP (13 mg, 0.036 mmol, 30 mol%) were added successively. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h and filtrated over celite (EtOAc) to remove solids and concentrated under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography (1:9 EtOAc/*n*-Hex) afforded 28 mg of (+)-**138** (52%). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C

NMR were identical to the ( $\pm$ )-**138** previously described. **HRMS (ESI)**: Calc. for  $C_{20}H_{23}IN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 451.0877; found: 451.0888. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = 2 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +36°.

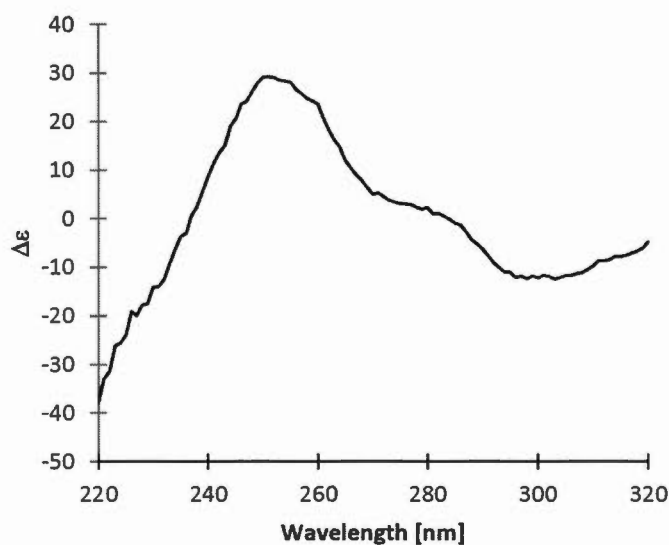
### (-)-Strychnopivotine



A solution of (+)-**138** (15 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mg, 0.0033 mmol, 0.10 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 mg, 0.133 mmol, 4.0 eq) in MeOH (1.3 mL) was degassed with argon for 5 min and then heated at 70°C for 30 min. The solution was then allowed to cool to room temperature and solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken in EtOAc and filtered over celite to remove solids. The filtrate was then concentrated to dryness under reduced pressure. A purification by silica gel chromatography afforded 2 mg of (-)-Strychnopivotine (20%) identical to the literature. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 2H), 7.08 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 15.3, 0.9 Hz, 1H), 3.46 (bs, 1H), 3.31 (dd,  $J$  = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.89 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.58 (dt,  $J$  = 14.9, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.59 (m,  $J$  = 17.5, 7.8 Hz, 5H). **HRMS (ESI)**: Calc. for  $C_{20}H_{22}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 323.1754; found: 323.1761. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> (25°C, c = 1.5 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): -19.6°. **CD** (0.0019 M in MeOH, 25°C):  $\Delta\epsilon_{(253)} \approx +28.5$  and  $\Delta\epsilon_{(298)} \approx -10$ .

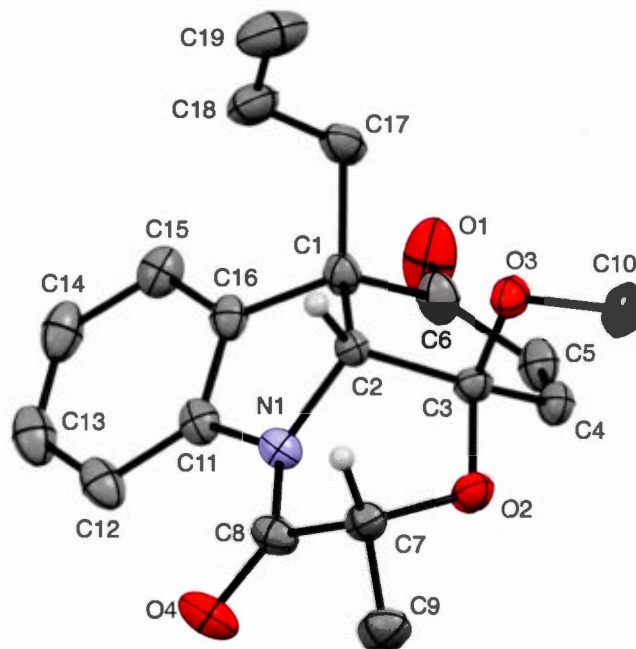
**Circular dichroism spectroscopy:**

Circular dichroism experiments were carried out on a Jasco J-815 spectropolarimeter at 25°C in a 0.0019 M of (-)-Strychnopivotine in methanol at 1.0 mm pathlength. Spectra were corrected from a baseline (pure solvent) that was collected the same number of times as the spectra.



**Figure AC.1** CD spectrum of (-)-Strychnopivotine (C = 0.0019 M in MeOH)

### X-Ray crystal structure analysis of **160**:



**Figure AC.2** ORTEP representation at 50% ellipsoid probability of **160**. Hydrogen atoms were omitted for clarity, except on asymmetric carbon atoms.

Crystallographic analysis was performed on a Bruker APEX-DUO diffractometer. A colorless needle-like specimen of  $C_{19}H_{19}NO_4$ , approximate dimensions 0.155 mm x 0.161 mm x 0.359 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured. A total of 5856 frames were collected. The total exposure time was 10.98 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using a trigonal unit cell yielded a total of 18370 reflections to a maximum  $\theta$  angle of  $68.27^\circ$  ( $0.83 \text{ \AA}$  resolution), of which 3007 were independent (average redundancy 6.109, completeness = 100.0%,  $R_{\text{int}} = 7.34\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 4.61\%$ ) and 2906 (96.64%) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $a = b = 8.6520(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.0082(6) \text{ \AA}$ , volume =  $1232.27(7) \text{ \AA}^3$ , are based upon the refinement of the XYZ-centroids of

6230 reflections above  $2\sigma(I)$  with  $11.81^\circ < 2\theta < 136.5^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the multi-scan method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was 0.891. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.6560 and 0.7360.

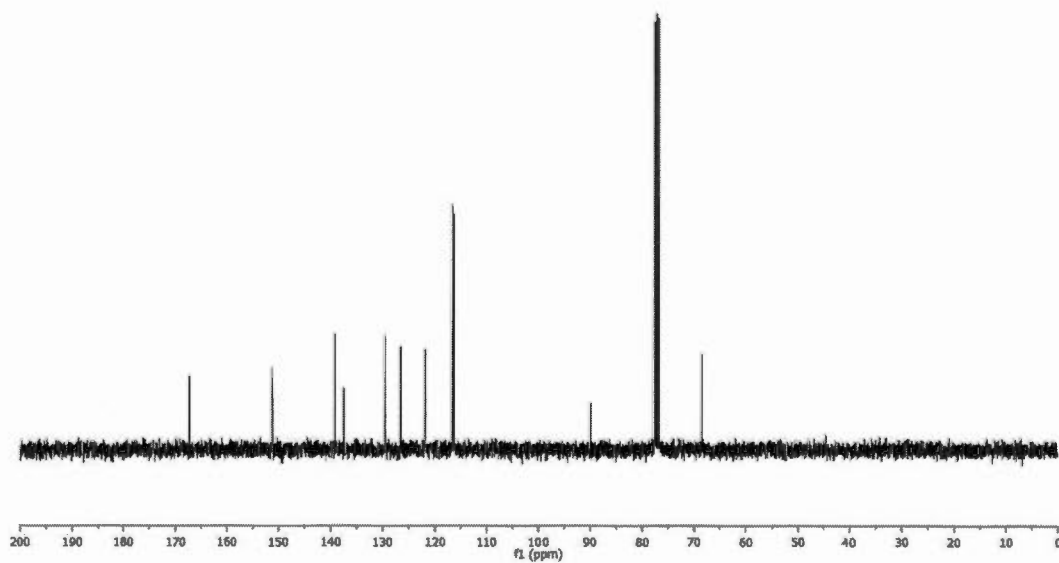
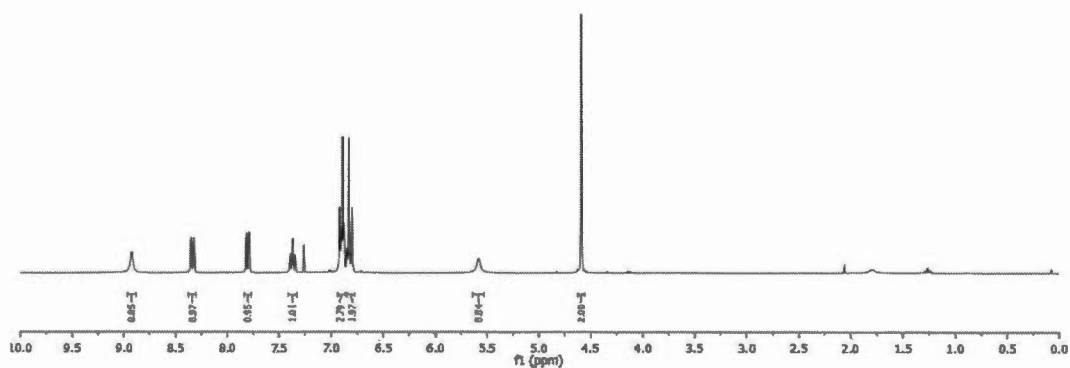
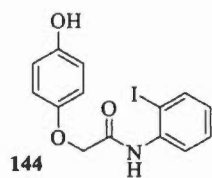
The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group  $P 3_1$ , with  $Z = 3$  for the formula unit,  $C_{19}H_{19}NO_4$ . The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with 220 variables converged at  $R_1 = 3.19\%$ , for the observed data and  $wR_2 = 8.07\%$  for all data. The goodness-of-fit was 1.049. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.189 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  and the largest hole was  $-0.126 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  with an RMS deviation of  $0.035 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ . On the basis of the final model, the calculated density was  $1.315 \text{ g/cm}^3$  and  $F(000)$ , 516  $e^-$ .

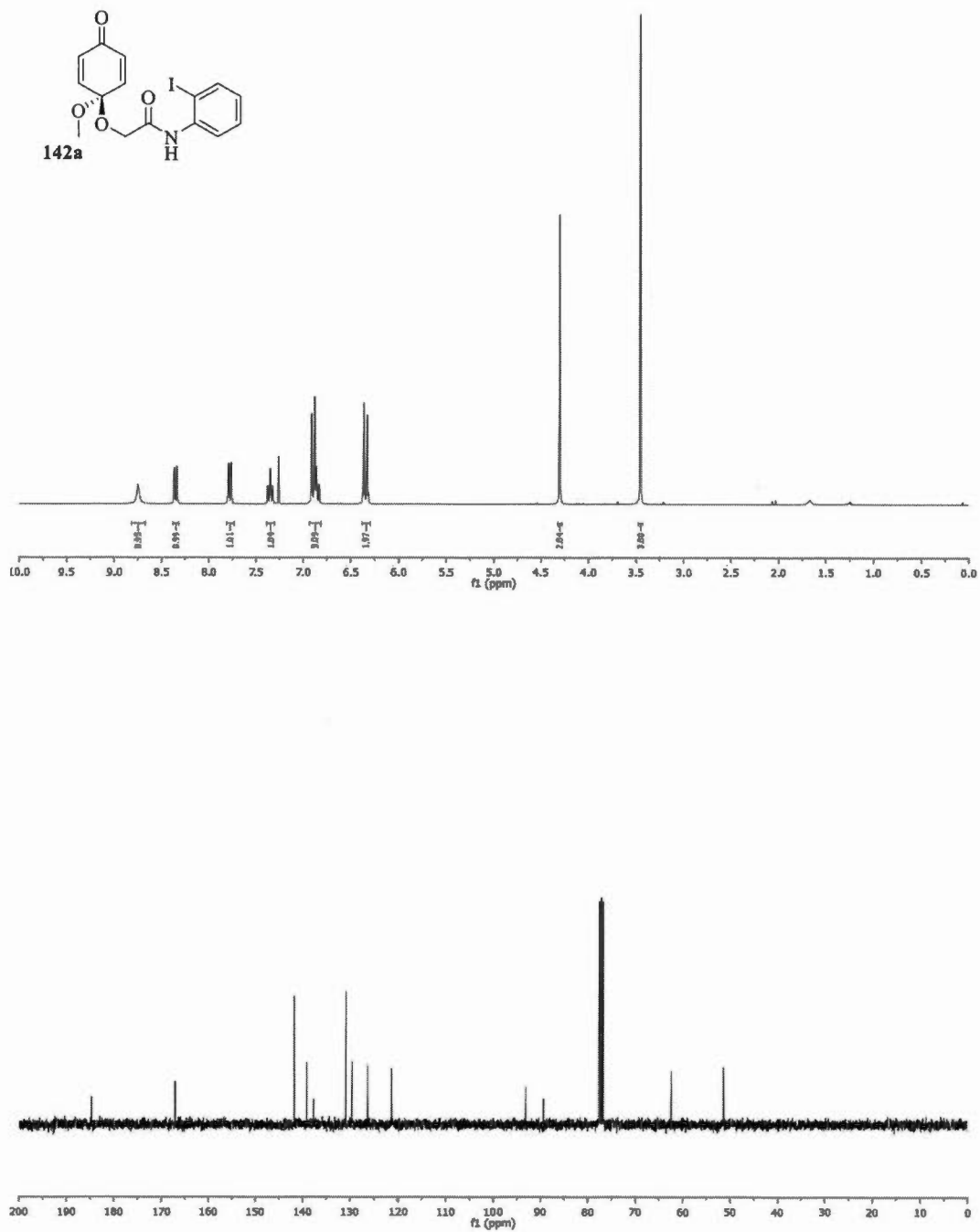
The absolute structure was assigned using C7, which  $R$  configuration remains intact during synthesis. In addition, absolute structure was also determined using anomalous scatterers, which led to a Flack parameter of 0.16(12). Despite the large uncertainty due to the lack of heavy atoms, this value is sufficient close to zero to corroborate the absolute structure assignment.

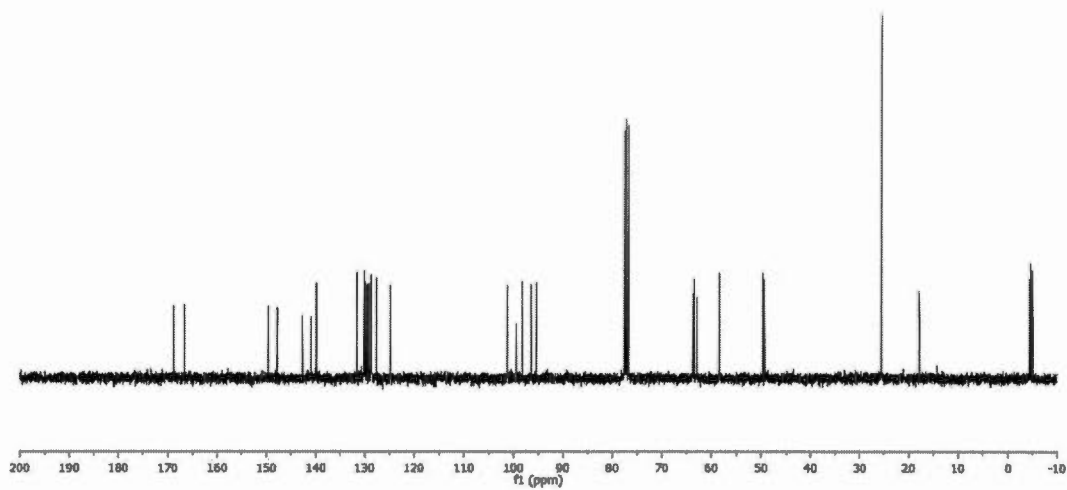
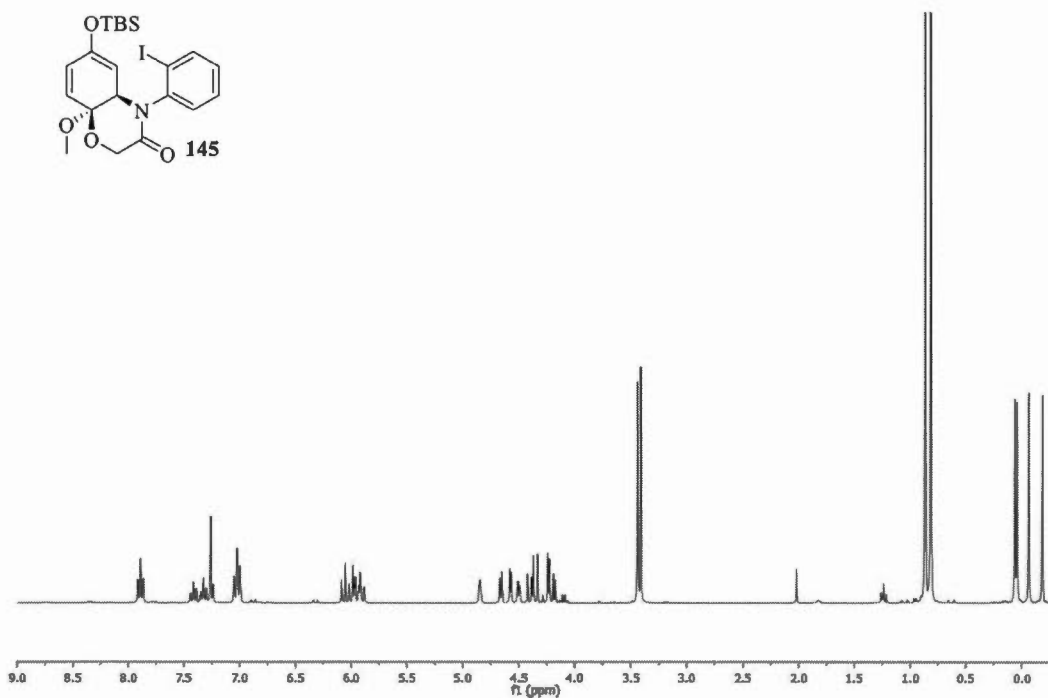
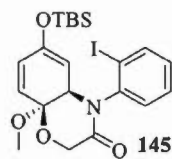
Crystallographic parameters and data are provided in the CIF file which can be retrieved from the Cambridge Crystallographic Data Centre using deposition number 1454833 at the following URL:

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Requestastructure/Pages/Requestastructure.aspx>

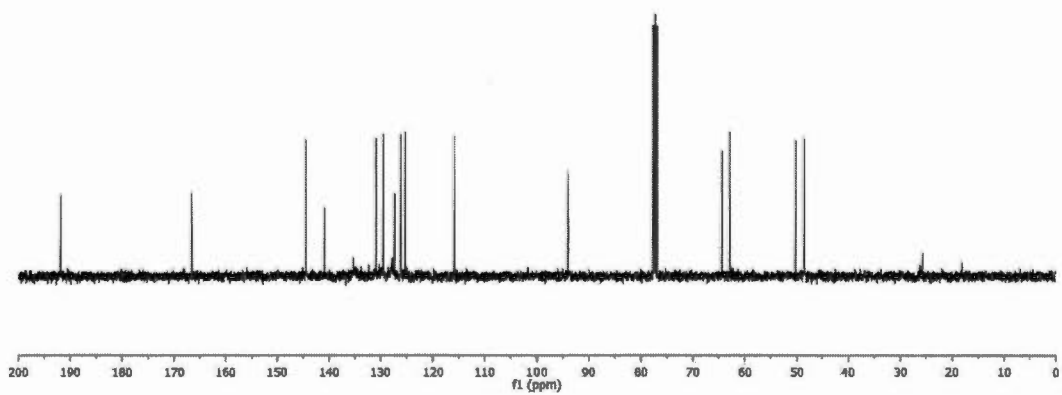
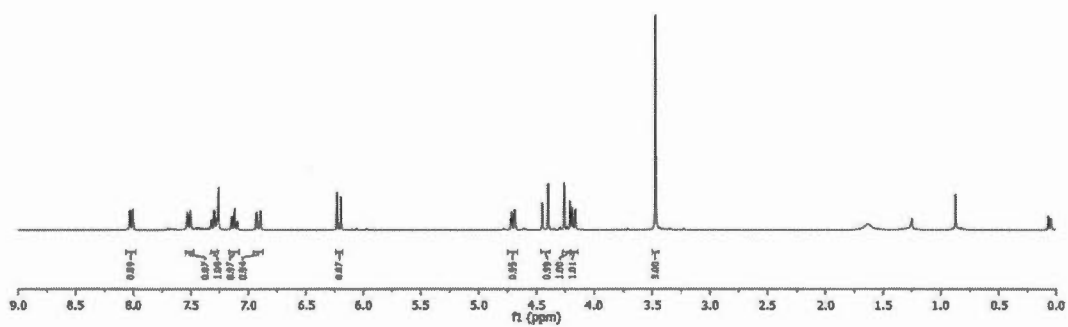
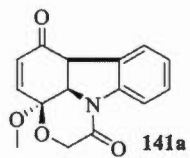
**Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra**

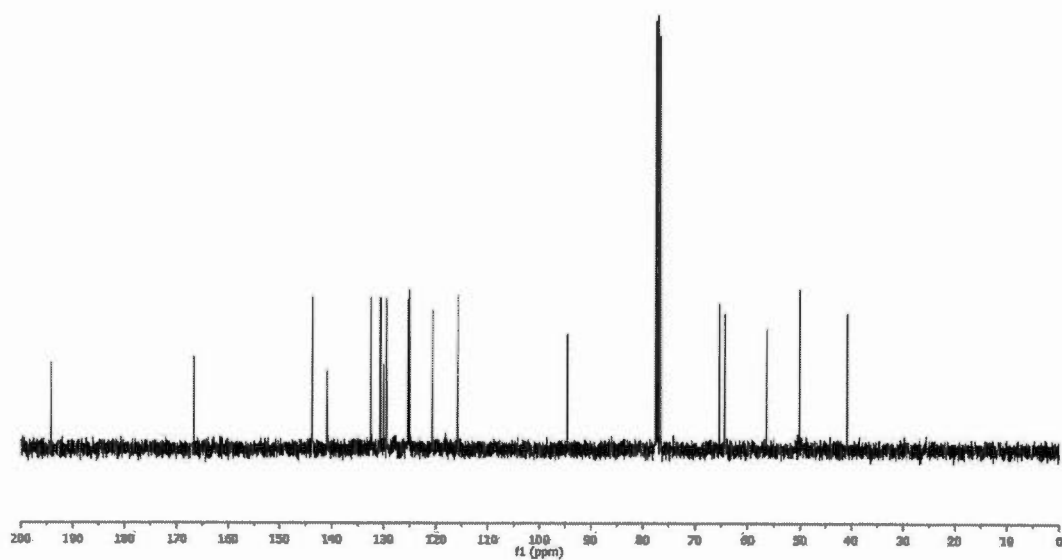
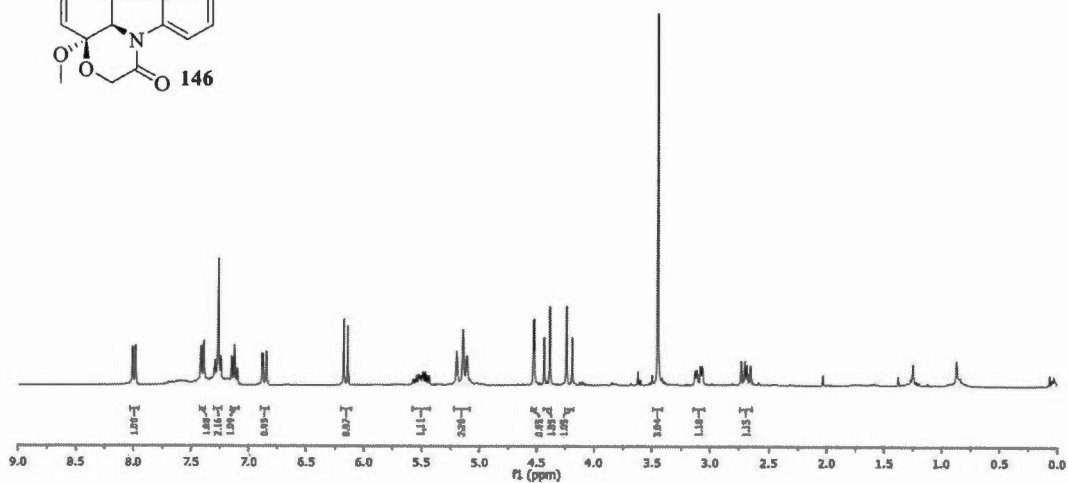
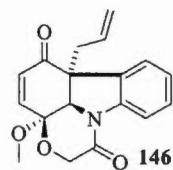


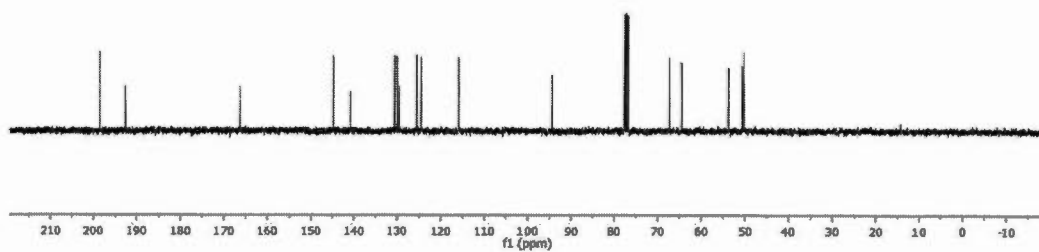
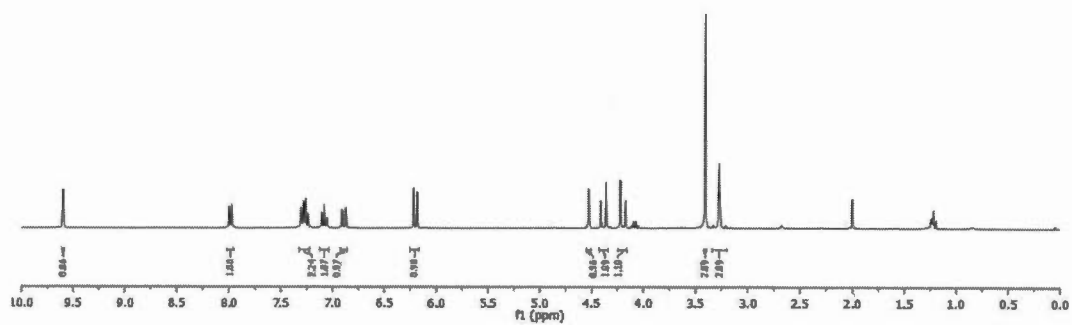
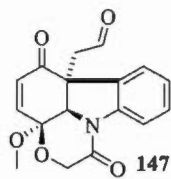


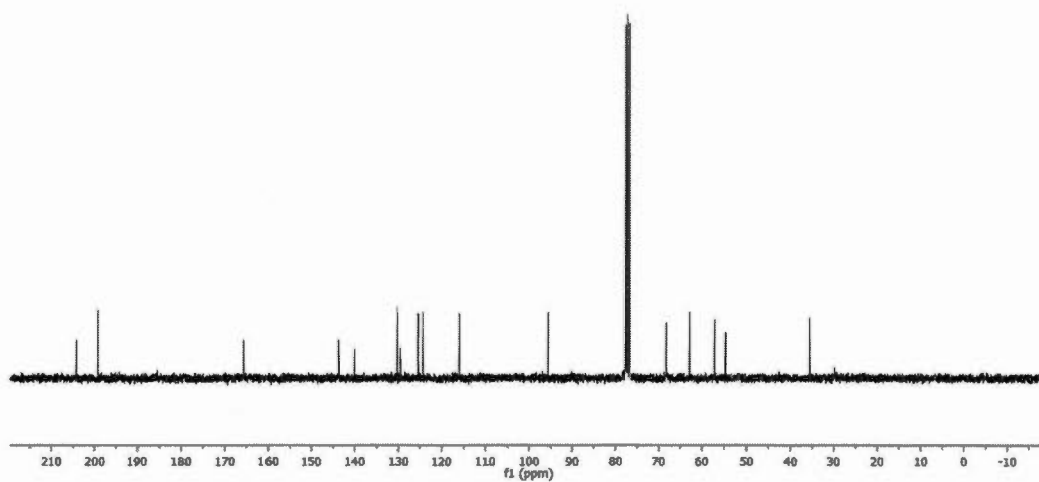
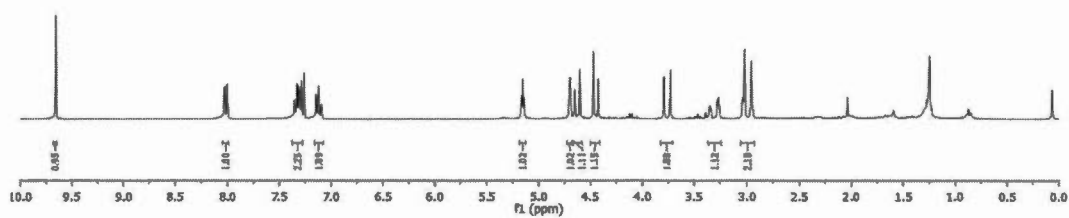
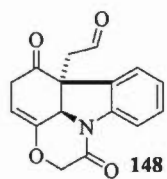


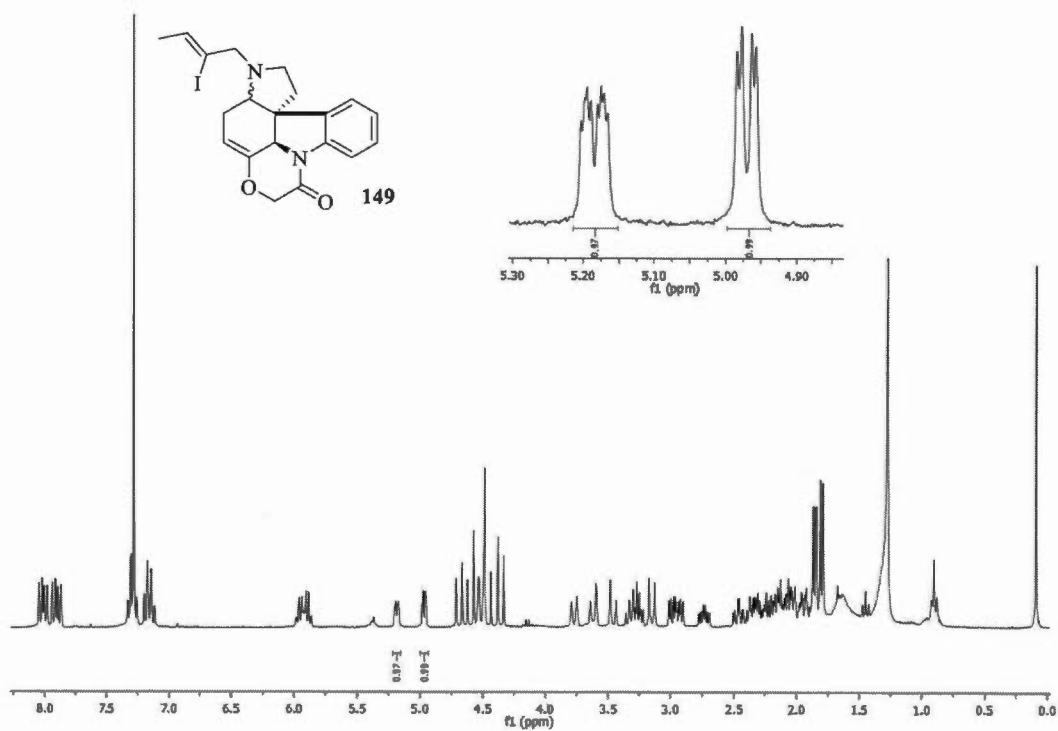


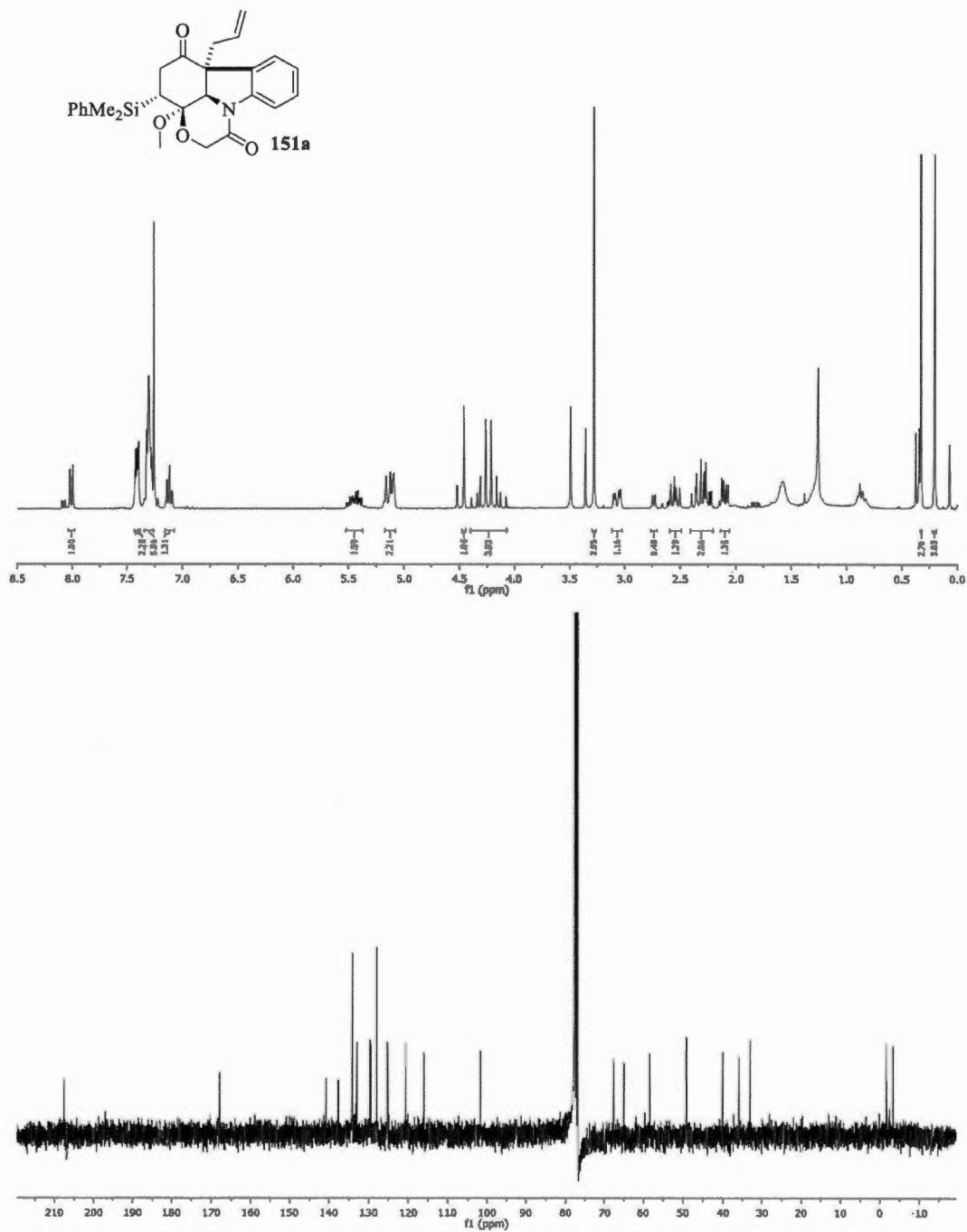


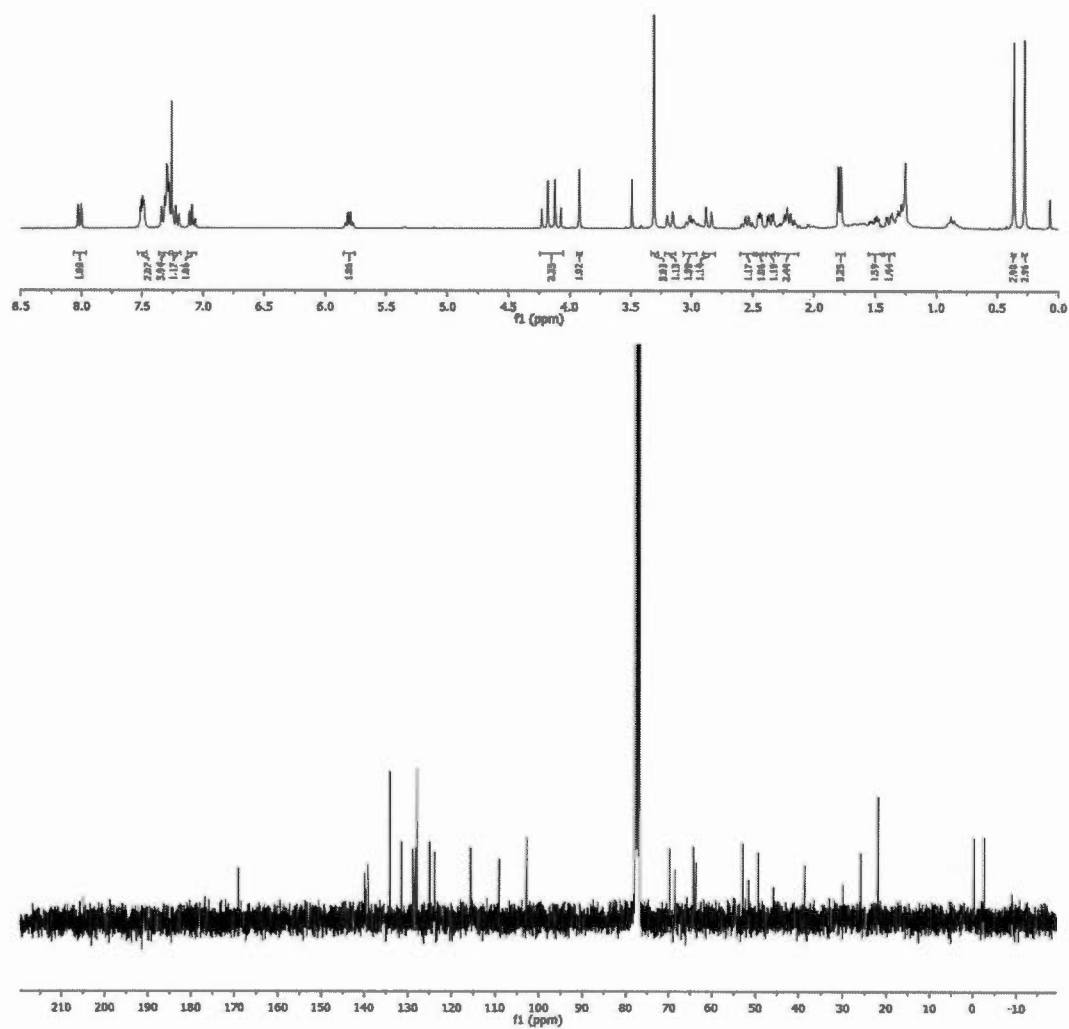


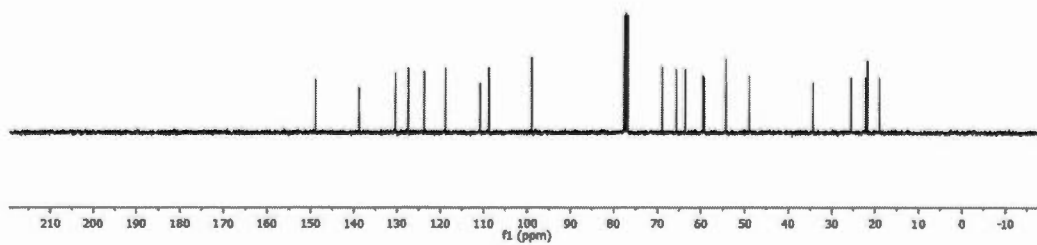
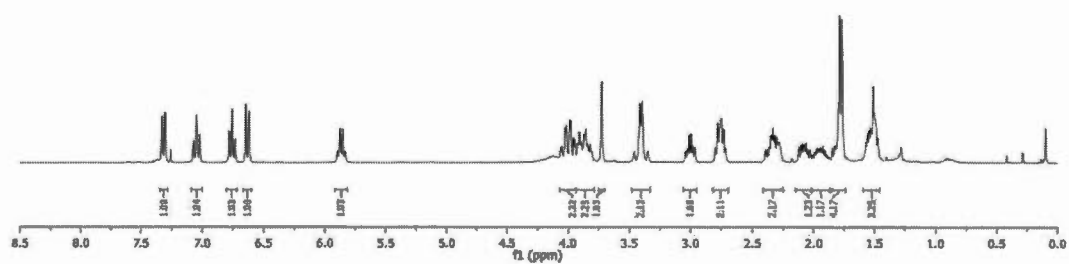
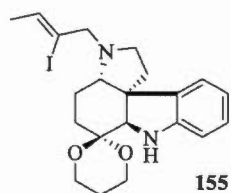




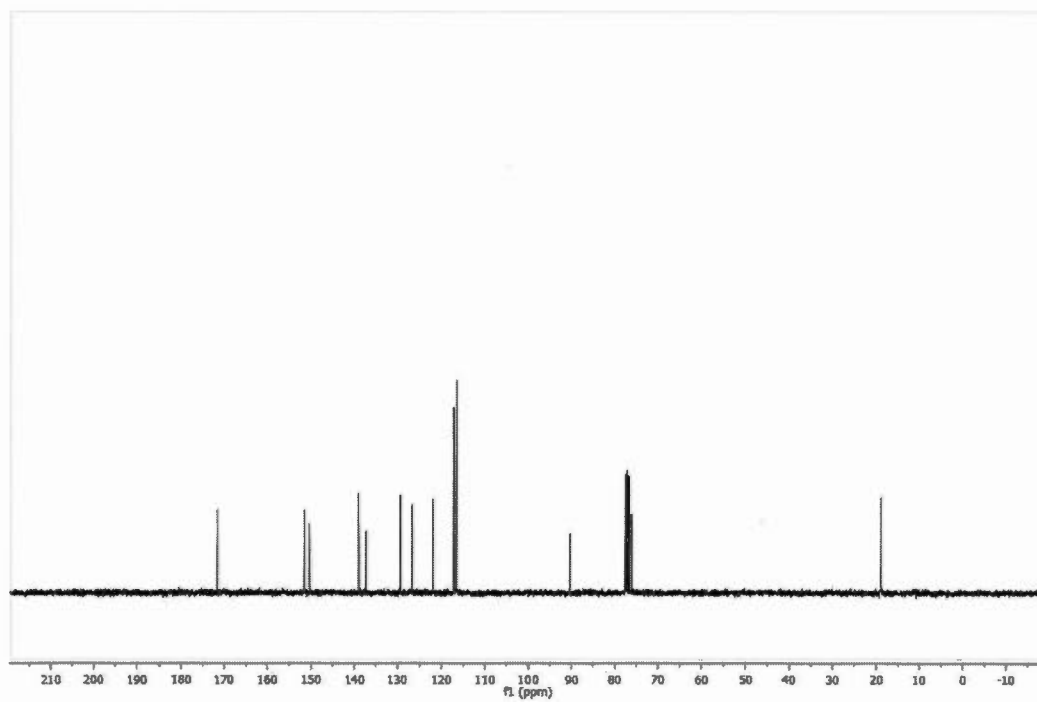
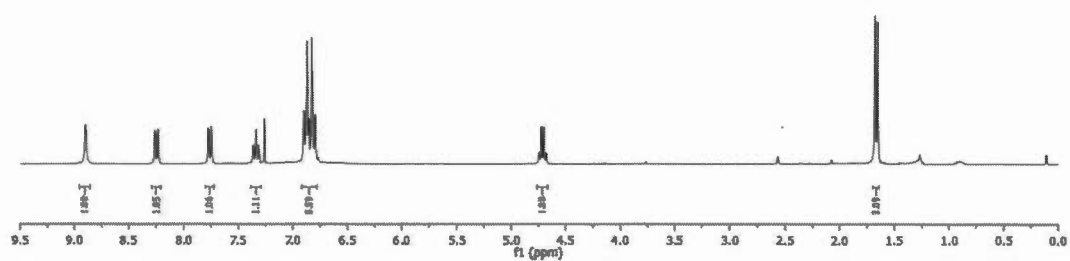
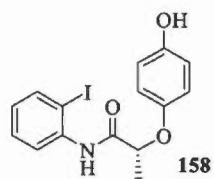


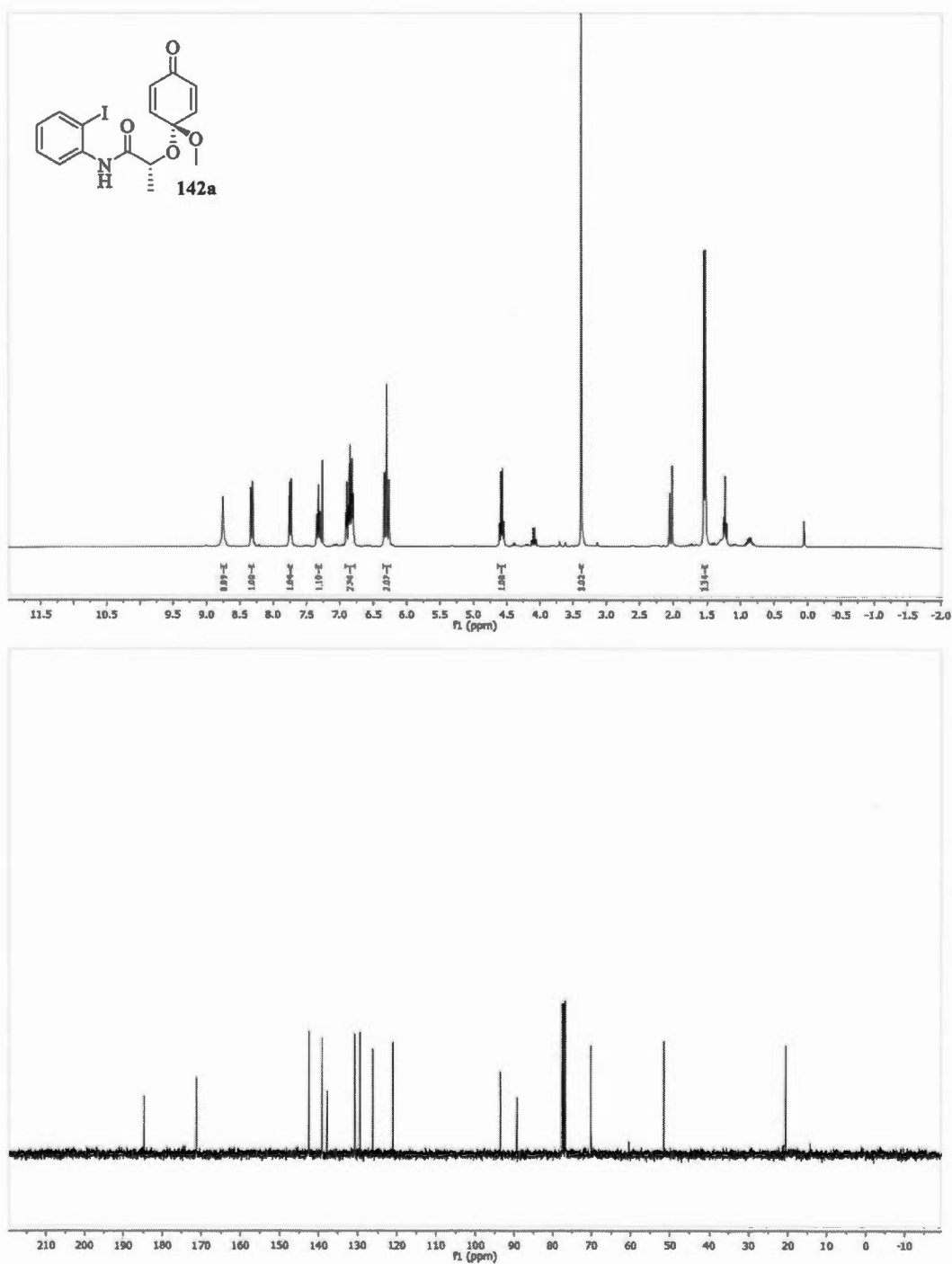


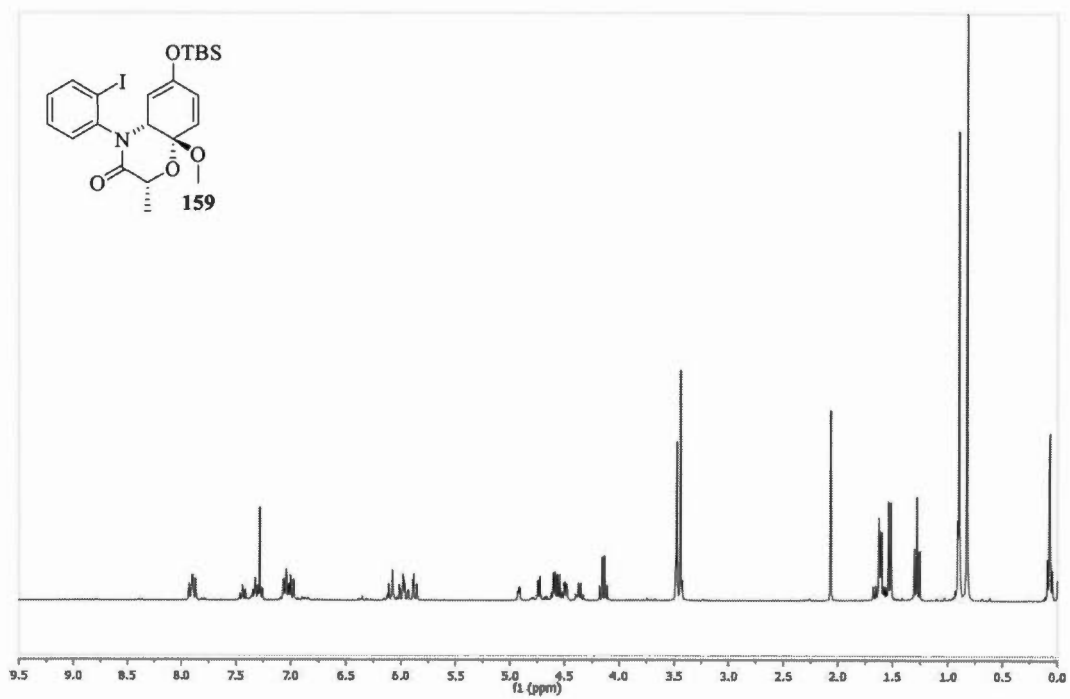


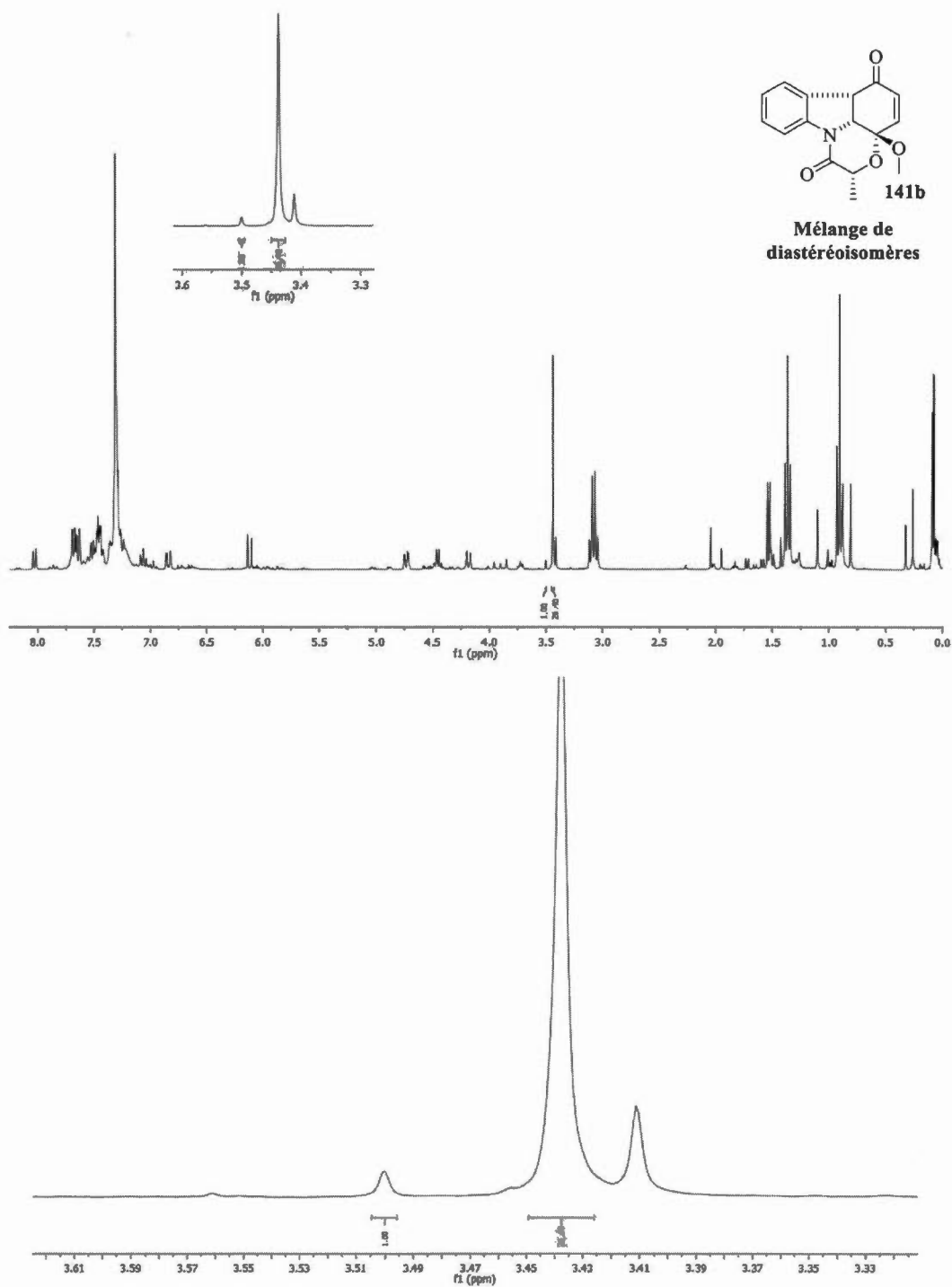


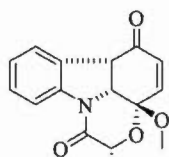




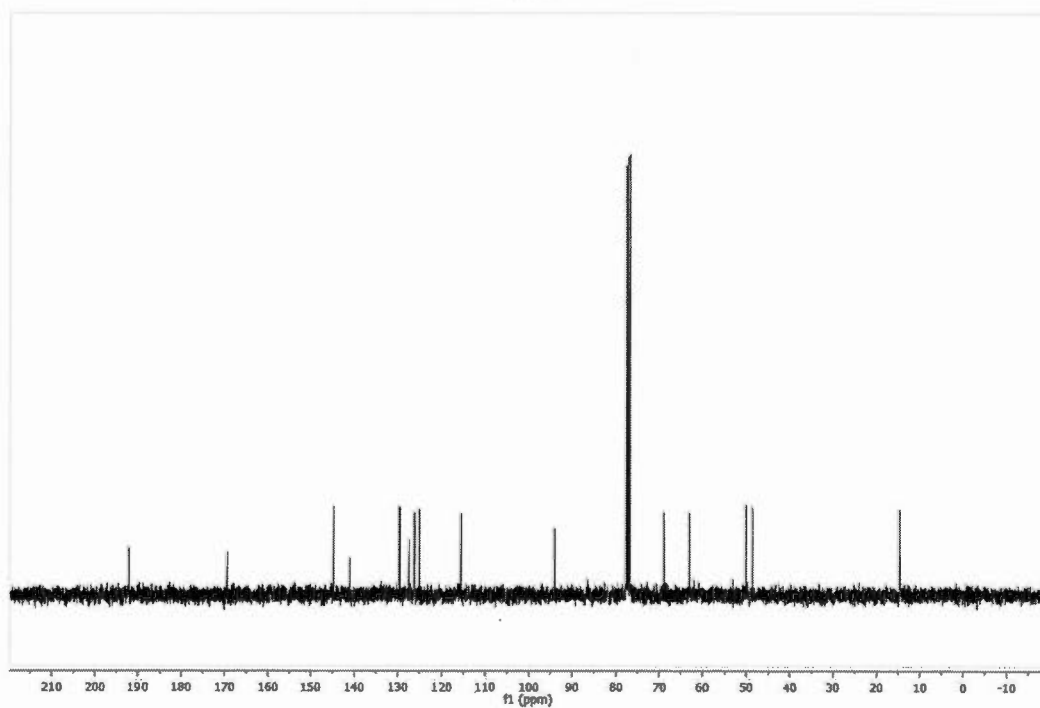
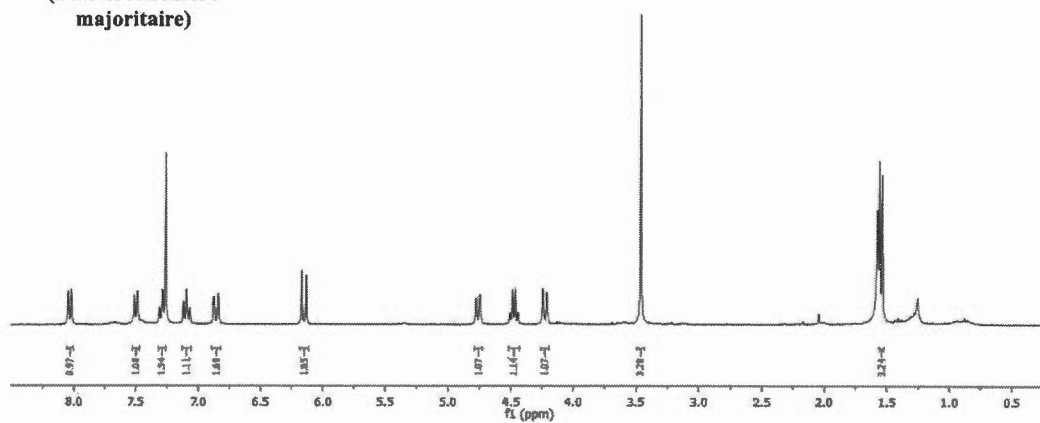


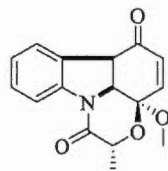




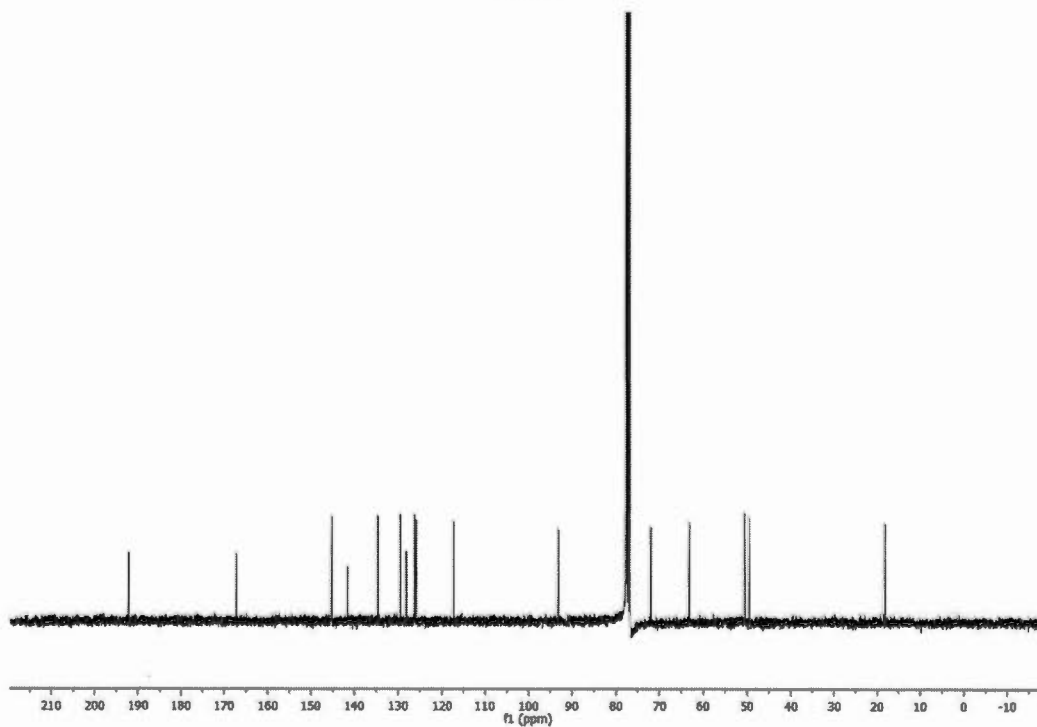
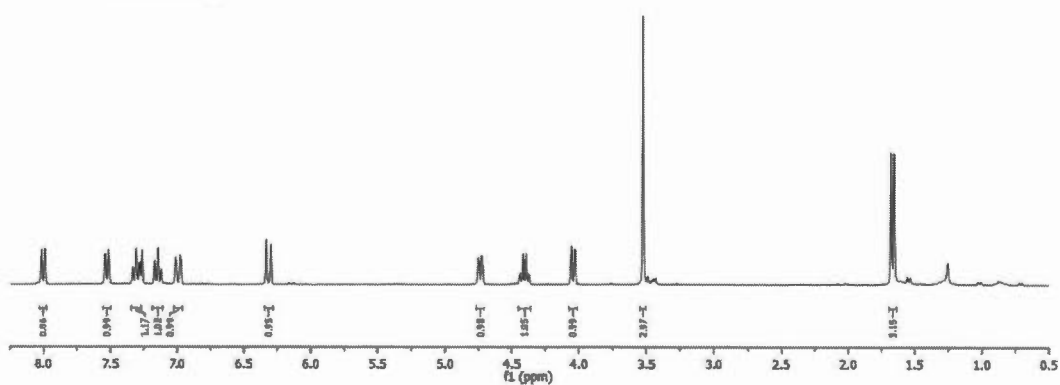


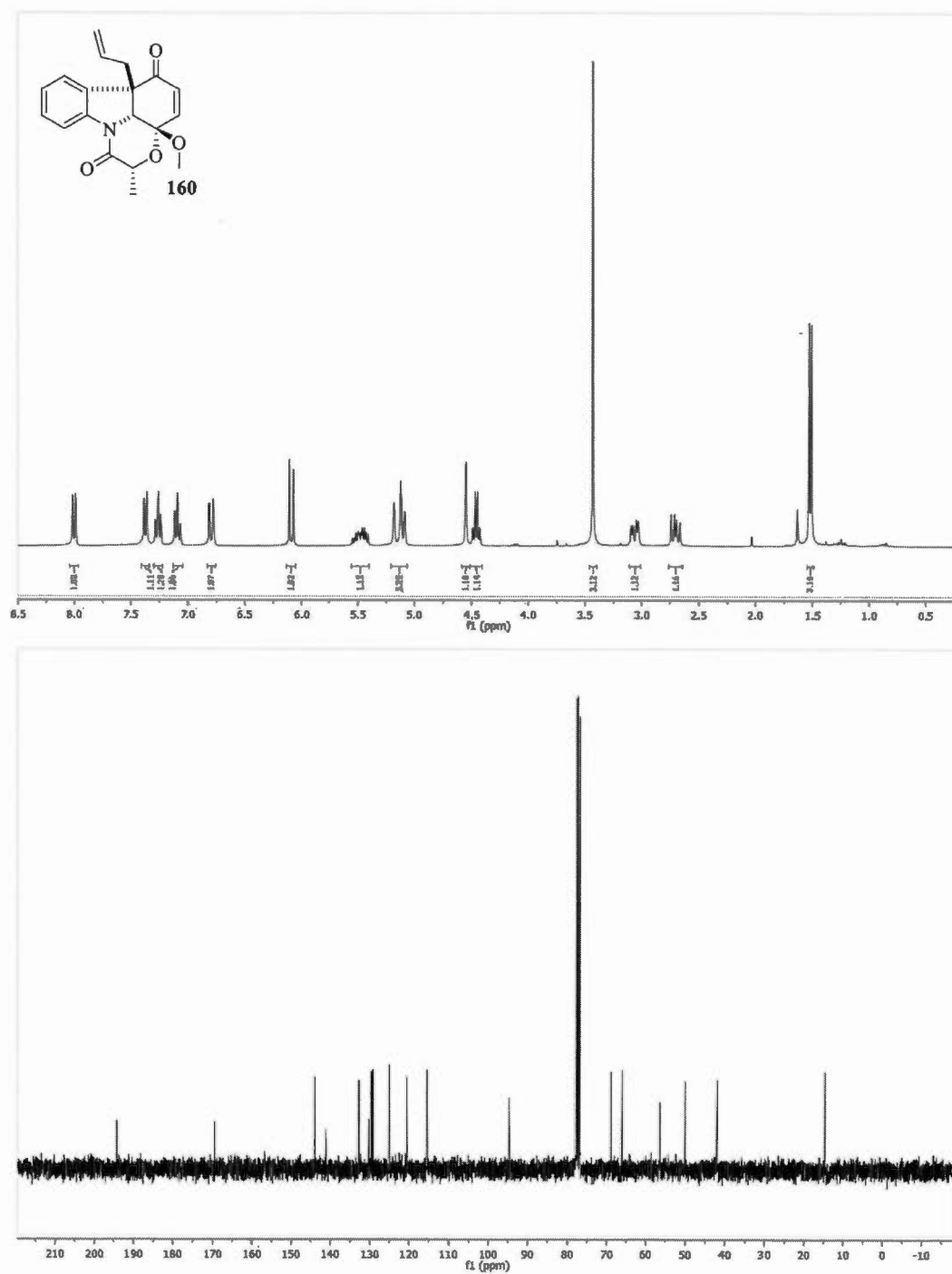
**141b**  
(Diastéréoisomère  
majoritaire)

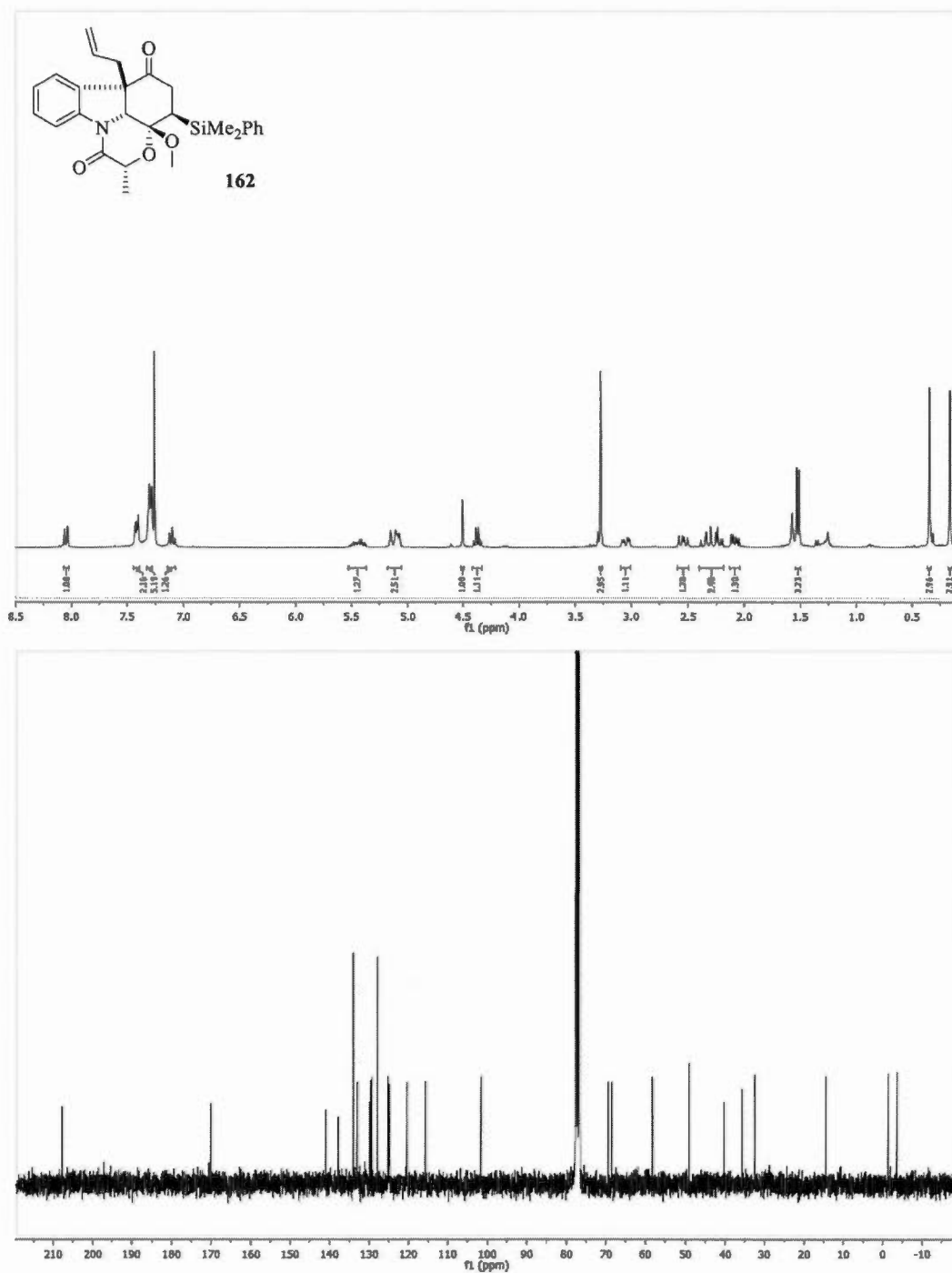




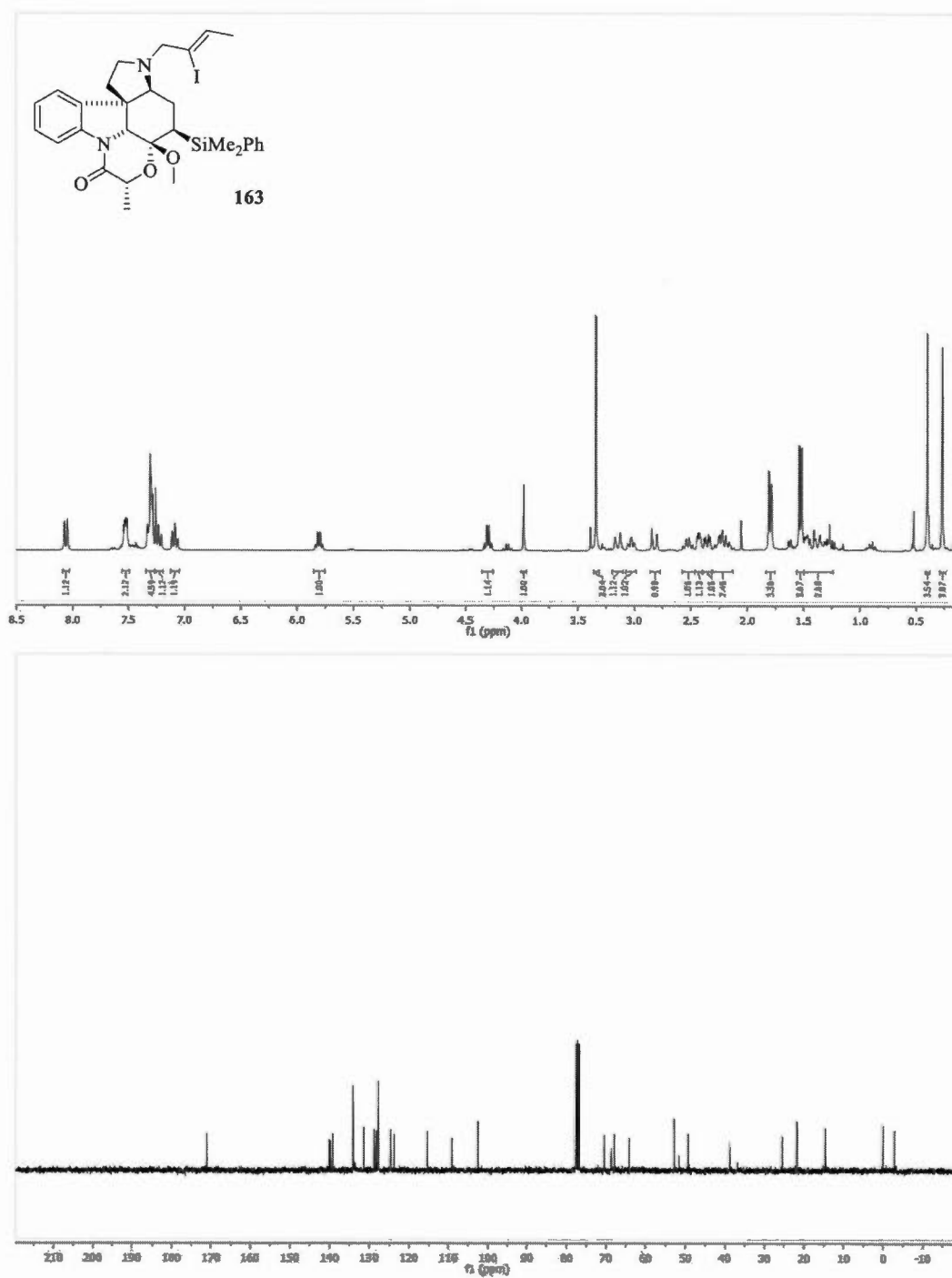
**141b**  
(Diastéréoisomère  
minoritaire)

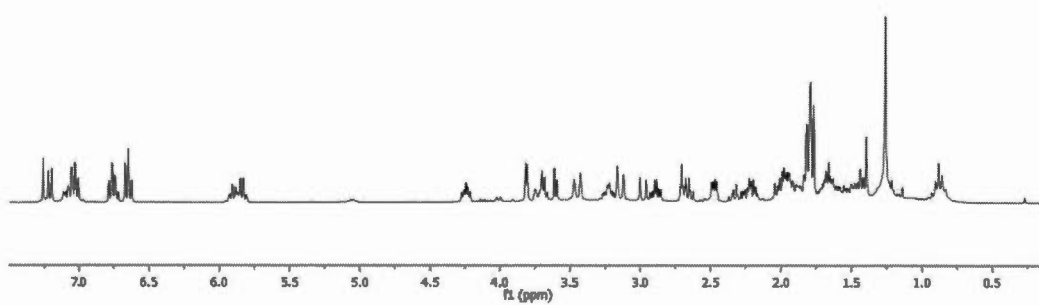
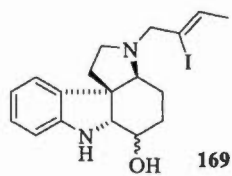


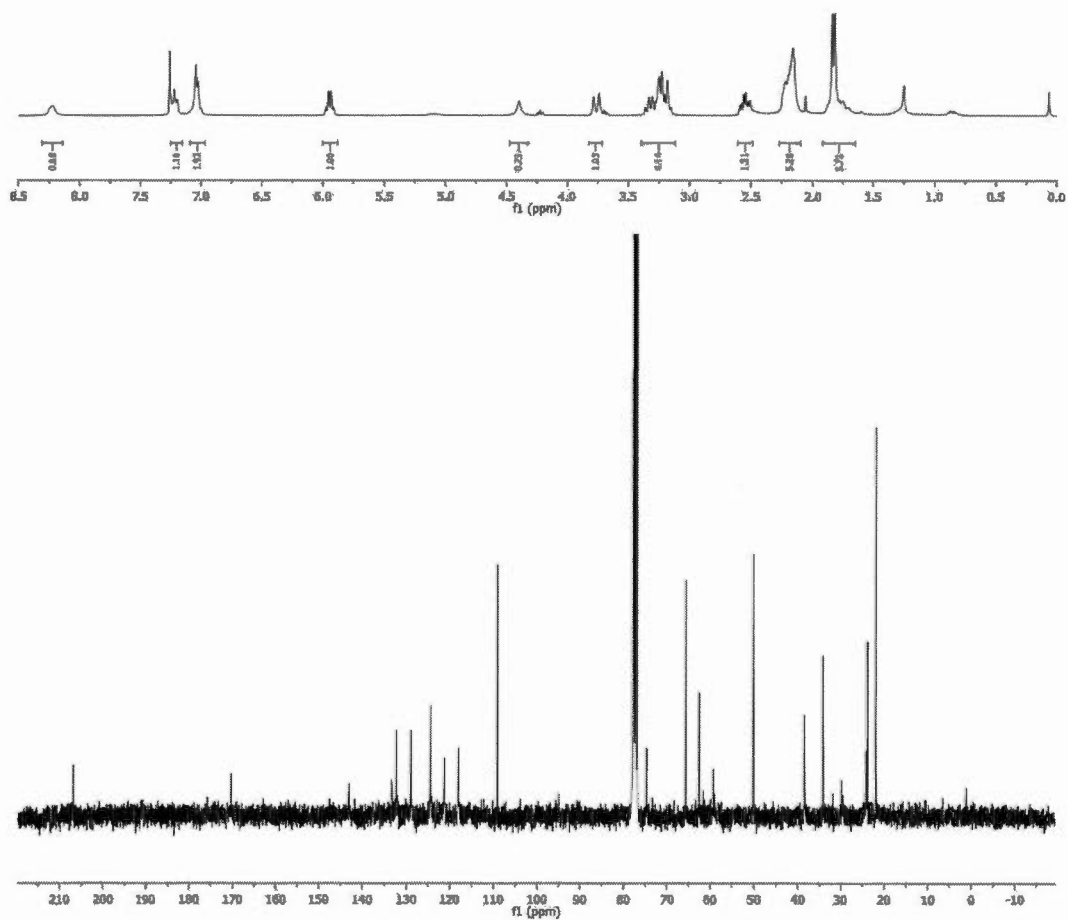
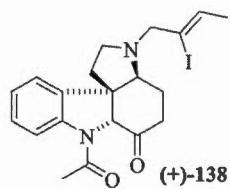


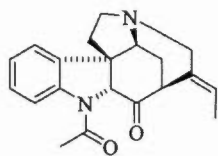
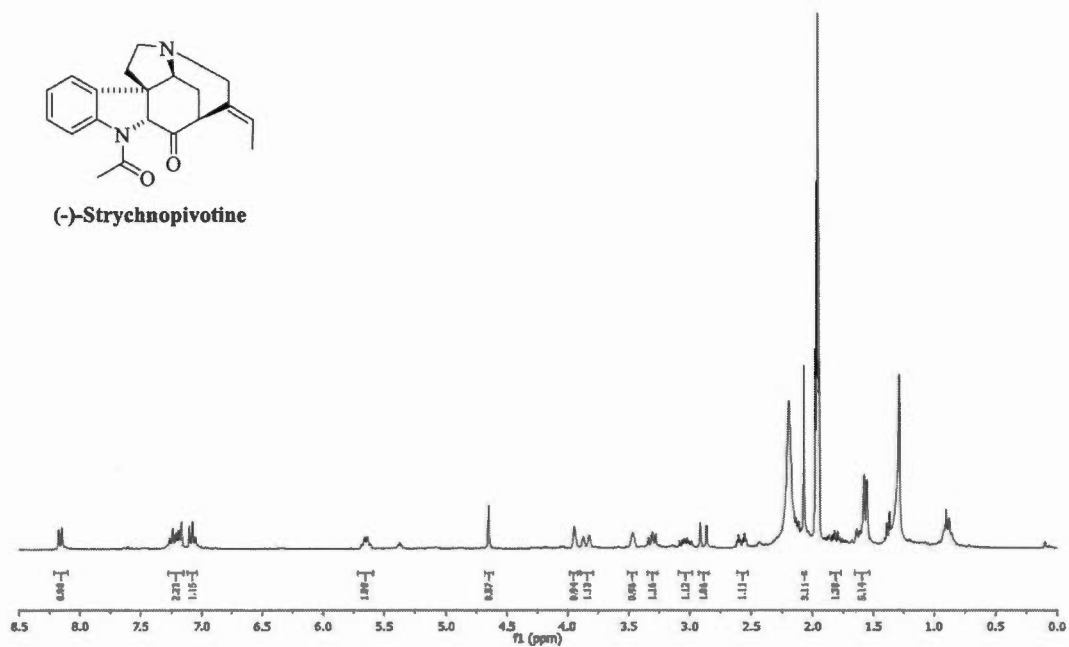










**(-)-Strychnopivotine**

## BIBLIOGRAPHIE

1. (a) Patrick, G. L. (2009) Chapitre 12.4.2: Medical folklore. Dans Patrick, G. L. (dir.), *An introduction to medicinal chemistry* 4<sup>th</sup> Edition. (p. 199-200), Oxford University Press. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Biochimica and Biophysica Acta* **2013**, 1830, 3670-3695.
2. a) Gragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75(3), 311-335. (b) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71(22), 8329-8321. (c) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(12), 2141-2143. (d) Clardy, J.; Walsh, C. *Nature* **2004**, 432, 829-837. (e) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 1225-1244. (f) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(8), 1216-1238.
3. Canon, J. S.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51(18), 4288-4311.
4. Pandey, G.; Kumara C, P. *Org. Lett.* **2011**, 13(17), 4672-4675.
5. Mi, Y.; Schreiber, J.V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(38), 11290 – 11291.
6. Musher, J.L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8(1), 54-68.
7. Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem* **1886**, 33(1), 154-160.
8. Wirth, T. (2003) *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Chemistry. Topics in Current Chemistry Vol. 224.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. ISBN: 978-3-540-46114-2.
9. (a) Merrit, E. A.; Olofsson, B. *Synthesis* 2011, (4), 517-538. (b) Brown, M.; Farid, U.; Wirth, T. *Synlett* **2013**, (24), 424-431.
10. Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(35), 12244-12245.
11. Bruno, M.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Piancatelli, G.; Trifoni, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(22), 3847-3848.

12. Yoshimura, A.; Luedtke, M.W.; Zhdankin, V.V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(4), 2087–2091.
13. Singh, F.V.; Rehbein, J.; Wirth, T. *ChemistryOpen* **2012**, *1*(6), 245–250.
14. Maertens, G.; Canesi, S. (2015). «Rearrangements Induced by Hypervalent Iodine ». Dans Wirth, T. (Ed.), *Hypervalent Iodine Chemistry* (Topics in Current Chemistry, Vol. 373) (p. 223-241). Springer GmbH.
15. (a) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*(4), 239-258; Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*(2), 231-237.
16. Stetter, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*(11), 639-647.
17. von Liebig, J.; Wöhler, F. *Ann. Pharm. (Lemgo, Ger.)* **1832**, *3*(3), 249-282.
18. Pour un exemple en synthèse, voir : Matsuda, F.; Kito, M.; Sakai, T.; Okada, N.; Miyashita, M.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*(50), 14369-14380.
19. Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*(13), 2235-2261.
20. Yasuyuki, K.; Hirofumi, T.; Kenji, H.; Takeshi, T.; Shigekazu, F.; Mitoh, S.; Hiromu, S.; Shigenori, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*(9), 3684-3691.
21. Maertens, G.; Ménard, M.A.; Canesi, S. *Synthesis* **2014**, *46*(12), 1573-1582.
22. Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M. Kiyono, Y.; Egi, M.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(37), 11235-11240.
23. Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*(33), 4336-4338.
24. Beaulieu, M. A.; Ottenwaelder, X.; Canesi, S. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*(25), 7581-7584.
25. L'Homme, C.; Ménard, M. A.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(17), 8481-8485.
26. Prins, H. J. *Chem. Weekbl.* **1919**, *16*(64), 1072.
27. Fittig, R. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1860**, *114*(1), 54-63.
28. (a) Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Achache, N.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*(37), 11224-11228. (b) Beaulieu, M. A.; Guérard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*(22), 9460-9471.

29. Desjardins, S.; Andrez, J. C.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*(13), 3406-3409.
30. Sun, H. D.; Huang, S. X.; Han, Q.B. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*(5), 673-698.
31. García, P. A.; de Oliveira, A. B.; Batista, R. *Molecules* **2007**, *12*, 455-483.
32. Desjardins, S.; Maertens, G.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*(18), 4928-4931.
33. Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(19), 4723-4724.
34. Kurono, N.; Nii, N.; Sakagushi, Y.; Uemura, M.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(24), 5541-5545.
35. (a) Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323. (b) Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142.
36. Robinson, R. (1952) *Progress in Organic Chemistry, Vol. 1* (p. 2), Butterworth, Londre.
37. (a) Woodward, R. B.; Brehm, W. J.; Nelson, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*(9), 2250-2250. (b) Woodward, R. B.; Brehm, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*(6), 2107-2115.
38. Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*(18), 4749-4751.
39. Knight, S. D.; Overman, L. E.; Peraudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(20), 9293-9294.
40. Rawal, V. H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*(10), 2685-2686.
41. Cannon, J. S.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(18), 4288-4311.
42. Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *52*(17), 3927-3930.
43. Gu, Q.; You, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*(8), 1519-1522.
44. Wu, W.; Li, X.; Huang, H.; Yuan, X.; Lu, J.; Zhu, K.; Ye, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*(6), 1743-1747.
45. Wipf, P.; Methot, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, *2*(26), 4213-4216.

46. Jacquemot, G.; Maertens, G.; Canesi, S. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*(21), 7713-7715.
47. Jacquemot, G.; Maertens, G.; Canesi, S. *Synthesis* **2015**, *47*(17), A125-A127.
48. Tits, M.; Tavernier, D.; Angenot, L. *Phytochemistry* **1980**, *19*(7), 1531-1534.
49. (a) Teuber, H. J.; Tsaklakidism, C.; Bats, J. W. *Liebigs Ann. der Chem.* **1992**, (5), 461-466. (b) Solé, D.; Urbaneja, X.; Cordero-Vargas, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*(41), 10177-10184.
50. Boonsombat, J.; Zhang, H.; Chughtai, M. J.; Hartung, J.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(9), 3539-3550.
51. (a) Liu, P.; Wuang, J.; Zhang, J.; Qiu, F. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*(24), 6426-6428. (b) Krafft, M. E.; Cran, J. W. *Synlett* **2005**, (8), 1263-1266.
52. Ager, D. J.; Fleming, I.; Patel, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, (0), 2520-2526.
53. Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(15), 5368-5377.
54. (a) Griffith, W. P.; Ley, S. L.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, (21), 1625-1627; (b) Ley, S. L.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P.; *Synthesis* **1994**, (7), 639-666.
55. Maertens, G.; Canesi, S. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*(21), 7090-7093.
56. Maertens, G.; Canesi, S. *Synfacts* **2016**, *12*(07), 0665.